Aus der Universitäts - Frauenklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K.H. Wulf

ERGEBNISSE DER SYSTEMISCHEN THERAPIE DES METASTASIERENDEN MAMMAKARZINOMS UNTER BERÜCKSICHTIGUNG VON PROGNOSEKRITERIEN UND VERSCHIEDENEN BEHANDLUNGSVERFAHREN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ursula-Maria Krapp

aus Bamberg

Würzburg, den 16.6.1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0051

Aus der Universitäts - Frauenklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K.H. Wulf

ERGEBNISSE DER SYSTEMISCHEN THERAPIE DES METASTASIERENDEN MAMMAKARZINOMS UNTER BERÜCKSICHTIGUNG VON PROGNOSEKRITERIEN UND VERSCHIEDENEN BEHANDLUNGSVERFAHREN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ursula-Maria Krapp

aus Bamberg

Würzburg, den 16.6.1982

Referent: Privatdozent Dr. H. Caffier

Korreferent: Professor Dr. K.H. Wulf

Dekan: Professor Dr. K.A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 23.12.1982

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		SEITE
1.	EINFÜHRUNG	1
1.1	Hormonelle Therapie	1
1.1.1	Ablative Hormontherapie	3
1.1.2	Additive Hormontherapie	4
1.1.3	Hormonrezeptorbestimmung	5
1.2	Cytostatische Therapie (Chemotherapie)	6
1.2.1	Cytostatische Monotherapie	7
1.2.2	Cytostatische Kombinationstherapie	8
1.2.3	Kombinierte Hormon- und Cytostatikatherapie	11
1.2.4	Adjuvante Chemotherapie	11
1.3	Therapieplanung	13
2.	FRAGESTELLUNG	15
3.	UNTERSUCHUNG DES WÜRZBURGER KRANKENGUTES	16
3.1	Fallauswahl	16
3.2	Behandlungsverfahren	16
3.2.1	Polycytostatische Ersttherapie	16
3.2.2	Cytostatische Zweittherapie	19
3.3	Charakteristik des Patientengutes	19
3.3.1	Alter der Patientinnen	19
3.3.2	Menopausenstatus der Patientinnen	20
3.3.3	Klassifizierung des Primärtumors	21
3.3.4	Histologie des Primärtumors	23
3.3.5	Primärbehandlung	23
3.3.6	Dauer des rezidivfreien Intervalls	24
3.3.7	Lokalisation der Metastasen	25
3.4	Ergebnisse der cytostatischen Ersttherapie	27
3.4.1	Tumorverhalten unter der Chemotherapie	27
3.4.2	Abhängigkeit der Erfolgsrate von Lebensalter und Menopausenstatus der Patientinnen	28
3.4.3	Abhängigkeit der Erfolgsrate vom Stadium und histologischen Typ des Primärtumors	29
3.4.4	Abhängigkeit der Erfolgsraten von der Primärbehandlung	29
3.4.5	Abhängigkeit der Erfolgsrate von der Dauer des rezidivfreien Intervalls	30
3.4.6	Erfolgsrate unter Berücksichtigung der Metastasenlokalisation	30
3.4.7	Erfolgsdauer	31
3.4.8	Überlebenszeit	31
3.5	Ergebnisse der cytostatischen Zweitbehandlung	34
3.5.1	Cytostatische Zweittherapie nach Progression unter der cytostatischen Ersttherapie	35
3.5.2	Zweittherapie als Erhaltungstherapie nach Erreichen der Grenzdosis von Adriamycin	39

		SEITE
3.6	Ergebnisse weiterer therapeutischer Maßnahmen	39
4.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	41
5.	SCHLUSSFOLGERUNGEN	49
6.	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	51
7.	LITERATURVERZEICHNIS	53

1. EINFÜHRUNG

In der westlichen Welt steht das Mammakarzinom nach wie vor an der Spitze der malignen Tumoren der Frau (15, 41, 45, 50, 54, 79, 86). Nur etwa 25% aller an Brustkrebs erkrankten Frauen sind definitiv heilbar (15). Beim größten Teil der Patientinnen kommt es früher oder später zu einem Tumorrezidiv. Die meisten Rezidive treten in den ersten zwei bis drei Jahren nach der Mastektomie auf (103). Später sinkt die Rückfallquote deutlich ab, ohne jedoch je den Nullpunkt zu erreichen. Selbst 10 bis 20 Jahre nach der Operation des Primärtumors können sich noch Tochtergeschwülste manifestieren. Ist es aber erst zur Metastasierung gekommen, kann mit den gegenwärtig verfügbaren Behandlungsmethoden eine Heilung nur in Einzelfällen erreicht werden.

Ziel jeglicher Tumortherapie ist es, sowohl den Primärtumor zu entfernen, als auch die über die Lebenserwartung entscheidende Metastasierung zu verhindern. In der Vorstellung, es handle sich beim Mammakarzinom um eine lokalisierte Erkrankung, wurde lange Zeit auch nur eine mehr oder weniger radikale lokale Therapie des Tumors durchgeführt. Doch die Variation operativer und strahlentherapeutischer Verfahren konnte zwar die Häufigkeit lokaler Rezidive senken, die Lebenserwartung der Patientinnen wurde aber letztlich nicht verbessert. Deshalb wurde verstärkt die Erforschung und Weiterentwicklung systemisch wirkender Behandlungsverfahren betrieben, in der Hoffnung, die Erkrankung im Generalisationsstadium noch günstig beeinflussen zu können. Heute wird unter bestimmten Voraussetzungen auch ein frühzeitiger, postoperativer Einsatz der Systemtherapie diskutiert.

Im folgenden Abschnitt sollen kurz die Grundzüge der systemischen Krebstherapie dargestellt werden.
Man unterscheidet in der internistischen Tumortherapie zwischen hormonellen und cytostatischen Behandlungsformen.

1.1 Hormonelle Therapie

Die Vorstellungen über die Hormonabhängigkeit des Mammakarzinoms sind schon sehr alt. Bereits 1889 hat der deutsche Chirurg SCHINZIGER die beidseitige Ovarektomie zur Behandlung des Mamma-

karzinoms vorgeschlagen (zit. nach 71). Er ging dabei von seinen Beobachtungen aus, daß bei alten Frauen der Krankheitsverlauf des Brustkrebses günstiger war als bei jungen. Interessant ist, daß damals die ovariellen Hormone selbst noch unbekannt waren. Auch der Engländer BEATSON beschrieb schon 1896, daß die Ovarektomie beim inoperablen Mammakarzinom zu Remissionen führen kann (3). Die zum Teil ermutigenden Behandlungserfolge mit der Entfernung der Ovarien in der Folgezeit lösten eine Reihe von Therapieversuchen aus, bei denen verschiedene endokrine Organe ausgeschaltet wurden. Es konnten dabei ähnliche Erfolge wie mit der Ovarektomie erzielt werden.

Als die Herstellung synthetischer Hormone möglich wurde, behandelte man das metastasierende Mammakarzinom zunehmend auch durch die Zufuhr von Hormonen.

Die eigentliche Wirkungsweise der hormonellen Karzinombehandlung ist bis heute ungeklärt geblieben (13, 26). Man diskutiert sowohl die Beeinflussung des Tumorwachstums über eine veränderte Gonadotropinsekretion der Hypophyse (26), als auch über den sogenannten "Hormonschock", d.h. den raschen und vollständigen Entzug von Hormonen oder die Zufuhr unphysiologisch hoher Hormondosen (13). In Tabelle 1 sind die Formen der hormonellen Behandlung zusammengestellt. Außerdem ist angegeben, welche Remissionsfrequenz bei ungezieltem Einsatz des jeweiligen Verfahrens zu erwarten ist.

MASSNAHMEN	REMISSIONSFREQUENZ
ABLATIVE METHODEN:	
Ovarektomie	20 - 40 %
Hypophysektomie	10 - 20 %
Adrenalektomie	10 - 20 %
ADDITIVE METHODEN:	
Östrogene	20 - 40 %
Gestagene	bis 20 %
Androgene	20 - 30 %
Antiöstrogene	20 - 40 %

Tab. 1: Hormonelle Therapiemaßnahmen und zu erwartende Remissionsfrequenzen bei ungezielter Behandlung (nach BRUNNER, NAGEL) (13)

1.1.1 Ablative Hormontherapie

Die ablativen Verfahren dienen der Ausschaltung der Hormone, von denen man annimmt, daß sie das Wachstum des Mammakarzinoms beeinflussen. Aufgrund epidemiologischer und experimenteller Studien bestehende Verdachtsmomente für folgende Hormone: Östrogene, Gestagene, Androgene (ovarieller und adrenaler Herkunft), Corticosteroide, Schilddrüsenhormone, Prolaktin und Wachstumshormon (19). Dementsprechend zählen zu den ablativen Therapiemaßnahmen die Ovarialausschaltung,die Hypophysektomie und die Adrenalektomie.

Ausschaltung der Ovarialfunktion

Zur Ausschaltung der Ovarialfunktion bevorzugt man die Ovarektomie, weil sie im Gegensatz zur Kastration mit radiologischen Verfahren einen abrupten Abfall der Hormonproduktion und damit einen schnellen Wirkungseintritt erzeugt (13, 26). Die Kastration erfolgt als erste endokrine Maßnahme bei Frauen in der Geschlechtsreife und bei Frauen bis zu 5 Jahren nach der Menopause, sofern mit Hilfe der Vaginalzytologie oder/und der quantitativen Östrogenbestimmung im Serum noch eine östrogene Aktivität nachweisbar ist (13, 76, 97).

Hypophysektomie

Die Hypophysektomie stellt eine sekundäre Maßnahme nach Versagen einer zunächst erfolgreichen anderen ablativen oder additiven Hormontherapie dar (13, 76, 96). Sie ist besonders erfolgversprechend bei Patientinnen mit therapieresistenten,schmerzhaften Skelettmetastasen (14, 26, 76); es wird oft sogar ohne objektive Remission subjektives Wohlbefinden erreicht (49). Sie kann aus diesem Grund auch bei Patientinnen in der Post-Menopause angewandt werden.

Adrenalektomie

Die operative Entfernung der Nebennieren dient der Eliminierung möglicher extragenital produzierter Sexualhormone; sie ist ein der Ovarektomie nachgeordnetes Verfahren.

Sowohl die Hypophysektomie als auch die Adrenalektomie werden im deutschsprachigen Raum so gut wie nicht mehr ausgeführt, da zum einen die Operationsletalität sehr hoch ist und zum zweiten eine

lebenslange Substitution von Schilddrüsenhormon, Glucocorticoiden und zum Teil Mineralocorticoiden erforderlich wird. Außerdem sind mit der heute gebräuchlichen additiven Hormontherapie gleich gute Behandlungsergebnisse zu erzielen (49).

1.1.2 Additive Hormontherapie

Prinzip der additiven Hormontherapie ist die Applikation unphysiologisch hoher Dosen von Hormonen.

Östrogene

Bei Patientinnen, die sich länger als 5 Jahre in der Menopause befinden und keine Östrogenaktivität in der Vaginalzytologie aufweisen, ist die Verabreichung von Östrogenen in pharmakologischer Dosierung indiziert (14, 76, 96).

Gestagene

Die Gestagene zeigen im Vergleich zu den anderen Hormonen eine geringere kanzerostatische Wirkung (s. Tab. 1). Sie werden deshalb erst nach Erschöpfen der anderen hormonellen Maßnahmen eingesetzt. Nach einer neueren Untersuchung könnten jedoch mit einer hochdosierten Gestagentherapie (1 - 2g/Tag) bessere Ergebnisse erzielt werden als mit der herkömmlichen Dosierung (0,5 - 1g/Woche) (96).

Androgene

Die Androgene verlieren zunehmend an Bedeutung in der Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms. Bei relativ niedrigen Erfolgsraten zeigen sie eine Vielzahl von Nebenwirkungen, von denen Virilisierung und Libidosteigerung die Patientinnen am meisten stören (97). Einige Präparate (Masterid^{R}, Fludestrin^{R}) zeigen diese Nebenwirkungen nur in einem beschränkten Umfang.

Antiöstrogene

Die Antiöstrogene sind ein relativ neuer Bestandteil der Therapie des Mammakarzinoms. Von den zur Verfügung stehenden Präparaten liegen die meisten Erfahrungen mit Tamoxifen vor. Mit Remissionen in 30 - 40% der behandelten Fälle zeigt Tamoxifen eine ähnliche Wirksamkeit wie die Östrogene (74, 104, 105). Nebenwirkungen sind jedoch relativ selten und praktisch nie lebensgefährlich. Es handelt sich dabei vor allem um Appetitlosigkeit, Nausea,

Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Pruritus vulvae, Thrombopenie, Leukopenie, sowie um vorübergehende Knochenschmerzen, Tumorschmerzen, Exanthem und Hypercalcämie (100). Die Präparate Nafoxidine und Clomiphen besitzen mit einer Remissionsfrequenz von 30% die gleiche Wirksamkeit wie Tamoxifen, werden aber wegen der schwereren Nebenwirkungen von den Patientinnen wesentlich schlechter toleriert (100).

Corticosteroide

Die Corticosteroide haben in erster Linie Bedeutung in der Palliativbehandlung von Hirnmetastasen, in der Therapie des lebensbedrohlichen Hypercalcämiesyndroms und in cytostatischen Kombinationen. Zusätzlich wird die Suppression der Nebennierenrindenaktivität diskutiert, ein Effekt, der einer Adrenalektomie vergleichbar ist.

1.1.3 Hormonrezeptorbestimmung

Bis vor wenigen Jahren war es unmöglich, die Beeinflußbarkeit eines Tumors durch hormonelle Manipulationen vor Beginn der Therapie festzustellen. Mit der Entwicklung der Hormonrezeptorbestimmung im Tumorgewebe wurde es möglich, die Erfolgsaussichten einer Hormontherapie bis zu einem gewissen Grad vorherzusagen.

Die Zellen des Mammakarzinoms besitzen Rezeptoren für Östrogene, Progesteron, Testosteron, Corticosteroide, Prolaktin, Insulin und Somatotropin (19, 76). Die Interaktion dieser Rezeptoren mit ihren Hormonen und ihr Einfluß auf den Zellstoffwechsel sowie die Zusammenhänge der Hormone untereinander sind noch nicht vollständig geklärt. Trotzdem kann die Bestimmung des Hormonrezeptorgehaltes als Vorhersagetest für die Ansprechbarkeit des Tumors auf die Hormontherapie benutzt werden. In einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß 50 - 60% der östrogenrezeptorpositiven Tumoren auf die verschiedenen hormonellen Behandlungsverfahren mit einer Remission reagieren (2, 14, 20, 35, 70). Östrogenrezeptornegative oder -arme Tumoren haben dagegen kaum eine Aussicht, auf die Hormonbehandlung anzusprechen (2, 14, 20, 35, 70). Dennoch versagt bei 40% der östrogenrezeptorpositiven Karzinome die Hormontherapie. Gründe dafür könnten sein: nicht ausreichend hoher Titer der Östrogenrezeptoren (70), methodische

Fehler bei der Rezeptorbestimmung (70), verschiedene Tumorlokalisationen reagieren trotz gleichen Rezeptormusters verschieden auf die endokrine Therapie (69).

Die Korrelation zwischen Rezeptorgehalt des Tumors und Ansprechrate auf die Hormontherapie wird verbessert, wenn zusätzlich zu Östrogenrezeptoren auch Progesteronrezeptoren und/oder Testosteronrezeptoren nachgewiesen werden können (20, 70, 80).

Neben den Richtlinien für die Therapieplanung liefert die Östrogenrezeptorbestimmung auch Hinweise auf die Prognose. Östrogenrezeptornegative Tumoren neigen nämlich zu einer höheren Proliferationsaktivität und damit zu kürzeren rezidivfreien Intervallen (2, 20, 72). Wie weit durch die Bestimmung des Hormonrezeptorgehalts im Tumor auch eine Aussage über die Erfolgschancen einer cytostatischen Therapie gemacht werden kann, wird gegenwärtig kontrovers beurteilt. LIPPMANN beschreibt zwar, daß das Fehlen von Hormonrezeptoren mit einem besseren Ansprechen auf die cytostatische Therapie verbunden ist (64); andere Autoren sehen dagegen keinen Unterschied in der Remissionsfrequenz unter cytostatischer Therapie bei rezeptorpositiven und -negativen Tumoren (20, 70, 92, 105) oder sogar ein eher besseres Ansprechen bei östrogenrezeptorpositiven Tumoren (59).

1.2 Cytostatische Therapie (Chemotherapie)

Im Jahre 1947 konnte HEILMEYER zeigen, daß die Stoffe Urethan, Stickstofflost und Stilbamidin das Wachstum maligner Tumoren hemmen können (47). Er bezeichnete diese Substanzen als Cytostatika. Die cytostatischen Substanzen wirken dadurch wachstumshemmend, daß sie Stoffwechselvorgänge und Zellstrukturen, die an der Zellvermehrung beteiligt sind, stören. Bis heute wurde eine Vielzahl verschiedenster cytostatischer Substanzen entwickelt. Man teilt sie entsprechend ihres Wirkungsmechanismus in verschiedene Stoffklassen ein:

- Alkylierende Substanzen
- Antimetaboliten
- Antibiotika
- Pflanzenalkaloide und Spindelgifte
- andere Stoffe

1.2.1 Cytostatische Monotherapie

In Tabelle 2 sind aus jeder der obengenannten Stoffklassen die wichtigsten Vertreter, die sich in der Behandlung des Mammakarzinoms als wirksam erwiesen haben, und die Erfolgsquoten der Monotherapie mit der jeweiligen Substanz zusammengestellt.

CYTOSTATIKUM	REMISSIONSFREQUENZ
ALKYLANTIEN:	
Cyclophosphamid	34 %
Melphalan	22 %
Chlorambucil	20 %
ANTIMETABOLITE:	
5-Fluorouracil	26 %
Methotrexat	34 %
PFLANZENALKALOIDE:	
Vincristin	21 %
Vinblastin	20 %
ANTIBIOTIKA:	
Adriamycin	43 %
Mitomycin	38 %

Tab. 2: Beim Mammakarzinom wirksame Cytostatika und die zu erwartende Remissionsfrequenz bei Monotherapie (nach CARTER (24), NAGEL (76))

Die Erfolgsquoten der cytostatischen Monotherapie liegen also zwischen 20% und 43%, ähnlich den Ergebnissen einer ungezielten hormonellen Behandlung. Bei der Auswahl eines Therapieverfahrens spielt aber nicht nur die kanzerostatische Wirksamkeit eine Rolle, sondern auch der Grad der Toxizität für den Gesamtorganismus. Tabelle 3 zeigt die unerwünschten toxischen Wirkungen der genannten Cytostatika:

CYTOSTATIKUM	Knochenmarks-depression	Nausea und Erbrechen	Haarausfall	Sonstiges
Cyclophosphamid	++	+	+++	hämorrhagische Cystitis
Melphalan	++++	+	-	-
Chlorambucil	+++	+	-	-
5-Fluorouracil	+++	++++	-	Stomatitis
Methotrexat	++++	++++	-	Lebertoxizität
Vincristin	+	++	+++	Neuropathie
Vinblastin	+++	++	+	Neuropathie
Adriamycin	++++	++	++++	Kardiomyo-pathie

Tab. 3: Unerwünschte toxische Wirkungen bei der Anwendung von cytostatischen Substanzen (nach R. HARTENSTEIN u. Mitarb. (44))

Angesichts der erheblichen Toxizität der Cytostatika und der im Vergleich zur Hormontherapie nicht höheren Effizienz wird verständlich, daß sich die Chemotherapie in Form der Monotherapie gegen die Hormontherapie zunächst nicht durchsetzen konnte.

1.2.2 Cytostatische Kombinationstherapie

Zu den großen Fortschritten in der Tumortherapie gehört die Erkenntnis größerer therapeutischer Effektivität durch gleichzeitige Anwendung mehrerer Cytostatika im Sinne einer kombinierten Chemotherapie. Die ersten Ergebnisse der Polychemotherapie stammen von GREENSPAN (42) aus dem Jahr 1966, der mit einer Kombination aus thio-TEPA und Methotrexat bei 60% und mit der Kombination aus thio-TEPA oder Cyclophosphamid mit Methotrexat, 5-Fluorouracil, Prednison und Testosteron in 81% der behandelten Fälle Remissionen erzielen konnte. Drei Jahre später hatte COOPER (27) mit seiner Kombination CMFVP bei 90% der behandelten Patientinnen Therapieerfolge. Wenngleich auch die Ergebnisse COOPERS kein zweites Mal erreicht werden konnten, so hat seine Kombination doch insofern Bedeutung, als sich viele derzeit gebräuchliche Cytostatikakombinationen von seinem Behandlungsschema ableiten.
Bevor auf die gebräuchlichen Therapieschemata näher eingegangen wird, soll kurz auf die Kriterien bei der Auswahl der einzelnen

Komponenten in einer Kombination hingewiesen werden:

- die Medikamente sollten verschiedene Angriffspunkte und Wirkungsmechanismen im Stoffwechsel und Teilungszyklus der Tumorzelle besitzen (24, 44).

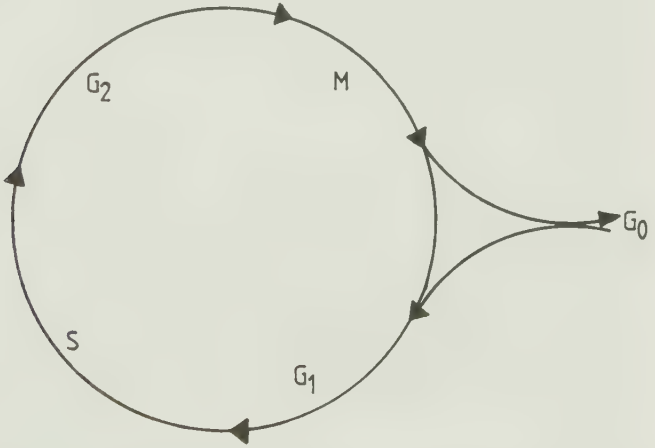
  In Abbildung 1 ist der Angriffspunkt der wichtigsten Cytostatika im Zellteilungszyklus dargestellt:

PRÄ-MITOSE (G_2):

Cyclophosphamid
5-Fluorouracil

MITOSE (M):

Adriamycin
Chlorambucil
Cyclophosphamid
5-Fluorouracil
Melphalan
Vinblastin



DNS-SYNTHESE (S):

Adriamycin
Methotrexat
Chlorambucil
5-Fluorouracil
Melphalan
Vinblastin

PRÄ-SYNTHESE (G_1):

Adriamycin
Methothrexat
Cyclophosphamid
5-Fluorouracil
Vinblastin
Vincristin

Abb. 1: Angriffspunkte der Cytostatika im Zellzyklus

- Die gewählten Kombinationen sollten eine additive - oder besser noch - potenzierende Antitumorwirkung aufweisen (44).
- Die Summation unerwünschter Nebenwirkungen soll soweit als möglich vermieden werden (24, 44).

Nach diesen Grundsätzen wurde eine Vielzahl von Kombinationen entwickelt und geprüft. Tabelle 4 faßt die Therapieschemata, die sich in der Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms am besten bewährt haben, mit den erzielten Erfolgsraten zusammen.

THERAPIESCHEMA	REMISSIONSFREQUENZ
Cyclophosphamid, Methotrexat, Prednisolon	57 - 63 %
Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Vincristin, Prednisolon	41 - 88 %
Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil	42 - 68 %
Adriamycin, Vincristin	48 - 66 %
Adriamycin, Cyclophosphamid	44 - 78 %
5-Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamid	47 - 73 %

Tab. 4: Wichtige Polychemotherapieschemata und die bisher erzielten Remissionsraten (nach HÖFFKEN u. Mitarb. (50), NAGEL (76))

Wenn auch nach wie vor unklar zu sein scheint, welche Kombinationen mit wievielen Medikamenten die besten Resultate zu erzielen vermögen, so gilt doch folgendes als gesichert:

- Mit der Polychemotherapie können bessere Ergebnisse erzielt werden als mit der Monotherapie (24, 26).
- Die Polychemotherapie ist oft noch wirksam, wenn die endokrinen Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind (26, 96).
- Mit einer intermittierenden Verabreichung der Medikamente sind bessere Resultate zu erwarten als bei einer fortlaufenden Medikation (26).

- Weichteilmetastasen und Knochenmetastasen sprechen auf die cytostatische Polychemotherapie annähernd gleich gut an. Viscerale Metastasen können meistens schlechter beeinflußt werden; allerdings kann unter Chemotherapie häufiger eine Tumorregression beobachtet werden als unter Hormontherapie (24, 26, 85).

1.2.3 Kombinierte Hormon- und Cytostatikatherapie

Die hormonelle und cytostatische Behandlung des Mammakarzinoms beeinflussen das Tumorwachstum aufgrund verschiedener Wirkungsmechanismen. Darüber hinaus besitzt jede Therapieform ein verschiedenes Nebenwirkungsspektrum (16). Möglicherweise können durch die Kombination beider Methoden bessere Therapieergebnisse erzielt werden. Bisher vorliegende Ergebnisse zeigen eine Tendenz zur Erhöhung der Remissionsraten und Remissionsdauern ohne eine wesentliche Toxizitätszunahme (16, 65). Eine entgültige Stellungnahme zum Problem der kombiniert hormonell-cytostatischen Therapie ist gegenwärtig jedoch noch nicht möglich.

1.2.4 Adjuvante Chemotherapie

Beim Mammakarzinom konnte in den letzten Jahrzehnten die Chance einer langfristigen Heilung nicht verbessert werden (6, 76). Die Versuche, mit einer Intensivierung der Lokaltherapie durch ausgedehnte Radikaloperationen und/oder Bestrahlung die Lebenserwartung zu erhöhen, blieben erfolglos; denn das Schicksal der Patientinnen wird weniger durch die lokale Erkrankung als vielmehr durch die Fernmetastasierung bestimmt: nur 20% der Patientinnen, die ihrem Mammakarzinom erliegen, hatten ein lokales Rezidiv im Operationsfeld, die übrigen sterben an einer reinen Fernmetastasierung (97).

Diese Tatsachen führten zu der Überlegung, daß es sich zum Zeitpunkt der Primärversorgung in vielen Fällen nicht mehr um ein lokales Krankheitsgeschehen handelt, sondern bereits eine Dissemination von Tumorzellen in den Gesamtorganismus erfolgt ist. Man bezeichnet diese Absiedlungen als Mikrometastasen, die mit den heute zur Verfügung stehenden diagnostischem Mitteln nicht entdeckt werden können. Mit lokalen therapeutischen Maßnahmen wie Operation und Bestrahlung kann das Wachstum dieser Zellen nicht unterdrückt werden, sodaß es über kurz oder lang zum Auf-

treten einer manifesten Metastasierung kommt. Eine systemische Therapie dagegen könnte das Ziel der vollständigen Tumorvernichtung viel eher erreichen. Darüber hinaus stützen wachstumskinetische Kenntnisse, daß ein kleinerer Tumor eine größere Teilungsaktivität aufweist und damit eine günstige Angriffsfläche für Cytostatika hat (93), die Hoffnung, mit den Cytostatika gerade die Mikrometastasen vernichten zu können.

Man behandelt die erkrankten Patientinnen deshalb sofort nach der operativen Versorgung mit einem polycytostatischen Therapieschema. Diese zusätzliche systemische Behandlung bezeichnet man als adjuvante Chemotherapie.

Bisher wird die adjuvante Chemotherapie nur im Rahmen kontrollierter Studien eingesetzt. Ergebnisse über einen längeren Beobachtungszeitraum liegen derzeit von BONNADONNA mit der Kombination Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (6, 7, 8) und von FISHER mit L-Phenylalanin Mustard (38, 39) vor. Beide Untersucher geben an, daß sich mit der adjuvanten Chemotherapie der Zeitraum zwischen Primärbehandlung und dem Auftreten von Metastasen entscheidend verlängern läßt. Die anfangs geäußerte Vermutung, daß prämenopausale Patientinnen von diesem Behandlungseffekt mehr profitieren als postmenopausale, hat sich nicht bestätigt. Die unterschiedliche Dauer des krankheitsfreien Intervalls hängt viel mehr von der applizierten Dosis der jeweiligen Medikamente ab. Werden prä- und postmenopausalen Patientinnen äquivalente Cytostatikadosen verabreicht, weisen beide Gruppen ähnliche, günstige Therapieeffekte auf (8). Das Behandlungsergebnis fällt umso günstiger aus, je weniger axilläre Lymphknoten tumorös verändert sind (8). BONNADONNA gibt darüber hinaus noch eine höhere Lebenserwartung der adjuvant behandelten Patientinnen im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe an (7).

Bevor der Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie im Rahmen der Behandlung des Brustkrebses endgültig beurteilt werden kann, müssen aber erst die noch offenen Fragen hinsichtlich der Dauer der Behandlung, der Langzeitfolgen (insbesondere hinsichtlich der Induktion von Zweittumoren), des Einflusses auf die Überlebenszeit und der Auswirkung auf eine nachfolgende Chemotherapie im Stadium der Metastasierung beantwortet werden.

1.3 Therapieplanung

Die Therapieplanung beim metastasierenden Mammakarzinom wird in erster Linie durch die Prognose der Patientinnen bestimmt. Prognosekriterien sind: Dauer des rezidivfreien Intervalls zwischen Diagnose und Auftreten von Metastasen, Metastasenlokalisation, Menopausenstatus der Patientin, eventuelle Vorbehandlung, Ergebnis der Hormonrezeptorbestimmung und der Allgemeinzustand.

PROGNOSE

	günstig	schlecht
rezidivfreies Intervall:	lang >2 Jahre bei Haut- und Skelettmetastasen >1 Jahr bei visceralen Metastasen	kurz <2 Jahre
Metastasenlokalisation:	lokoregionär, Skelett, solitär nur in einem visceralen Organ	kontralaterale Mamma ZNS multiple viscerale Metastasen multiple Metastasen
Menopausenstatus:	Prä-/Peri-MP	Post-MP
Vorbehandlung:	keine oder erfolgreiche Hormontherapie	Chemotherapie ausgedehnte Strahlentherapie
Hormonrezeptoren:	vorhanden	fehlend
Allgemeinzustand:	nicht beeinträchtigt	beeinträchtigt

Ist die Prognose günstig, so ist als erster Schritt eine Hormontherapie anzustreben. Das gilt insbesondere für solche Fälle, bei denen Hormonrezeptoren nachweisbar sind. Nicht immer ist es aber möglich, gerade auch im Stadium der Metastasierung, Biopsiematerial für die Rezeptorbestimmung zu gewinnen oder auf erhobene Daten im Rahmen der Primärtherapie zurückgreifen zu können, sodaß heute bei einer Vielzahl von Fällen die Selektion nach klinischen Kriterien im Vordergrund steht. Ist die Hormontherapie erfolglos, geht man zur cytostatischen Therapie über. Liegt trotz günstiger klinischer Prognosekriterien ein negati-

ver Rezeptorbefund vor, beginnt man sofort mit der Chemotherapie.

Bei Patientinnen mit ungünstigen Prognosekriterien wendet man sofort die cytostatische Therapie an. Werden Rezeptoren bestimmt und fällt der Befund positiv aus, sollte zusätzlich zur Chemotherapie hormonell behandelt werden.

Bei der Wahl des Chemotherapieschemas muß man zwischen "milden" und "aggressiven" Cytostatikakombinationen unterscheiden. Erstere sind meist frei von Adriamycin, können daher über lange Zeiträume gegeben werden und sind mit relativ geringen Nebenwirkungen behaftet. Aggressive Therapieschemata sind in der Regel adriamycinhaltig; sie können nur über einen begrenzten Zeitraum verabreicht werden, da die Kardiotoxizität des Adriamycins nur eine Medikation bis zur Höchstdosis von 550 mg/kg Körpergewicht erlaubt. Sie besitzen allerdings den Vorteil eines raschen Wirkungseintritts (76).

Man wählt vor allem dann ein aggressives Therapieschema, wenn ein möglichst rascher Therapieerfolg erwünscht ist, nämlich bei sehr fulminantem Krankheitsverlauf und bei drohenden Komplikationen (76).

2. FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Arbeit untersucht die Ergebnisse einer polycytostatischen Therapie mit den Kombinationen Adriamycin plus Cyclophosphamid (AC) und Cyclophosphamid plus Methotrexat plus 5-Fluorouracil (CMF) und der kombiniert hormonell-cytostatischen Therapie mit den beiden Kombinationen jeweils in Verbindung mit einer hormonellen Komponente (AC+h, CMF+h).

Die Verteilung der Patientinnen auf die vier Behandlungskollektive erfolgte nicht zufällig, sondern es wurden die obengenannten Richtlinien berücksichtigt. Daher stellen die AC-Gruppen eine Auswahl der erfolgseiligen ungünstigeren Krankheitsverläufe dar, während in den CMF-Gruppen eher Patientinnen mit günstigerer Prognose zu finden sind. Darüber hinaus ging in die Wahl des Therapieverfahrens auch das Alter der Patientinnen ein. Die adriamycinhaltigen Schemata wurden wegen der Kardiotoxizität des Adriamycins bei Patientinnen im Alter von über 65 Jahren nur in Ausnahmefällen angewandt, sodaß ältere Patientinnen vorwiegend in den Kollektiven CMF und CMF+h zu finden sind.

Unter Berücksichtigung dieser Selektion sollen folgende Fragen bearbeitet werden:

Welche Merkmale in der Anamnese der Patientinnen beeinflussen möglicherweise das Behandlungsergebnis?

Wie beeinflußt das Therapieergebnis die Überlebenszeit der Patientinnen?

Wieweit kann durch eine cytostatische Folgebehandlung bei Versagen der cytostatischen Ersttherapie der weitere Krankheitsverlauf noch beeinflußt werden?

Wie wirkt sich die postoperative (adjuvante) Chemotherapie auf die Therapieergebnisse der cytostatischen Behandlung bei eingetretener Metastasierung aus?

3. UNTERSUCHUNG DES WÜRZBURGER KRANKENGUTES

3.1 Fallauswahl

Grundlage der retrospektiven Untersuchung ist das Krankengut der Universitäts-Frauenklinik Würzburg im Zeitraum vom 1.1.1975 - 31.12.1978. Zur Auswertung kamen 114 Patientinnen, die im genannten Zeitraum wegen einer Fernmetastasierung eines Mammakarzinoms oder wegen wiederholter Lokalrezidive nach optimaler lokaler Sanierung polycytostatisch behandelt wurden.

3.2 Behandlungsverfahren

3.2.1 Polycytostatische Ersttherapie

3.2.1.1 Adriamycin + Cyclophosphamid (AC)

47 Patientinnen; davon 6 hormonell, 3 hormonell-monocytostatisch vorbehandelt.
Die Medikamente wurden dem Schema in Abbbildung 2 entsprechend verabreicht. Am 1. Tag eines Behandlungszyklus wurde Adriamycin 50 mg/m² intravenös gespritzt. Vom 3. - 6. Zyklustag nahmen die Patientinnen 200 mg/m² Cyclophosphamid ein. Nach zweiwöchiger Behandlungspause begann dann ein neuer Zyklus.
Die Gesamtmenge des Adriamycin wurde wegen der Kardiotoxizität des Präparates auf 550 mg/m² festgelegt.

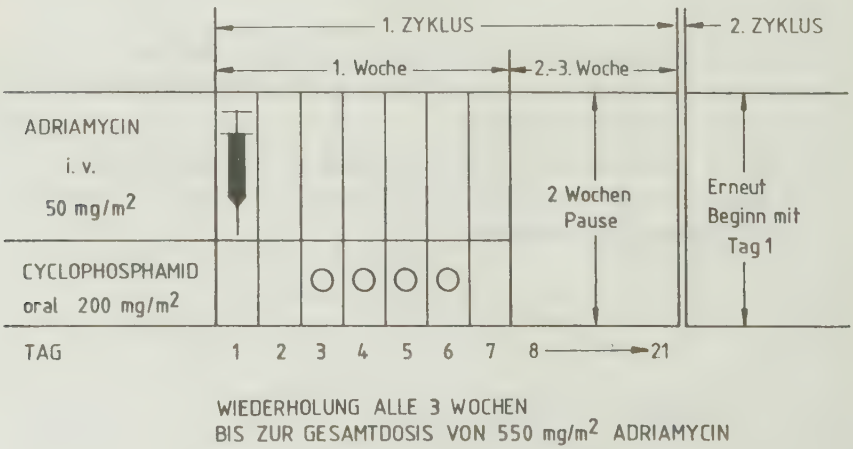


Abb. 2: Behandlungsschema für die Kombination Adriamycin + Cyclophosphamid

Dieser Behandlungsform wurden die Patientinnen unterzogen, deren Erkrankungszustand einen raschen Therapieerfolg nötig machte, bei denen aber Hormonrezeptoren nicht bestimmt wurden oder die Analyse negativ ausfiel.

3.2.1.2 Adriamycin + Cyclophosphamid + hormonelle Therapie (AC+h)

24 Patientinnen; davon 3 hormonell vorbehandelt.
AC wurde in der unter 3.2.1.1 angegebenen Weise verabreicht.
Hormonelle Maßnahmen waren bei 20 Patientinnen die Gabe des Antiöstrogens Tamoxifen 2x10 mg/d.p.o., eine Patientin erhielt das Gestagenpäparat Depostat^{R} 200 mg/Woche i.m., in 3 Fällen wurde die Ovarektomie vorgenommen.
In diesen 3 Fällen war zunächst eine rein hormonelle Therapie in Form der Ovarialausschaltung geplant. Da sich bei der histologischen Untersuchung der entfernten Ovarien Metastasen des Primärtumors nachweisen ließen, wurden die Patientinnen auf die cytostatische Therapie umgestellt.

Die Kombination AC+h wurde in erfolgseiligen Fällen verwendet, wenn Hormonrezeptoren vorhanden waren.

3.2.1.3 Cyclophosphamid + Methotrexat + Fluorouracil (CMF)

34 Patientinnen; davon 6 hormonell und 6 hormonell-monocytostatisch vorbehandelt.
Die Medikation erfolgte nach dem Schema in Abbildung 3. Am 1. und 8. Tag eines Therapiezyklus wurde Methotrexat 40 mg/m^2 und Fluorouracil 600 mg/m^2 jeweils intravenös verabreicht. Vom 1. bis einschließlich 14. Tag nahmen die Patientinnen täglich 100 mg/m^2 Cyclophosphamid ein. nach einer zweiwöchigen Therapiepause begann der Zyklus von neuem.

Dieses Therapieschema erhielten die Frauen, deren Krankheitsverlauf einen langsameren Wirkungseintritt der Medikamente erlaubte, und die Patientinnen, die Kontraindikationen gegen die aggressive AC-Therapie aufwiesen. Auch in dieser Behandlungsgruppe war die Östrogenrezeptorenbestimmung negativ ausgefallen oder konnte nicht durchgeführt werden.

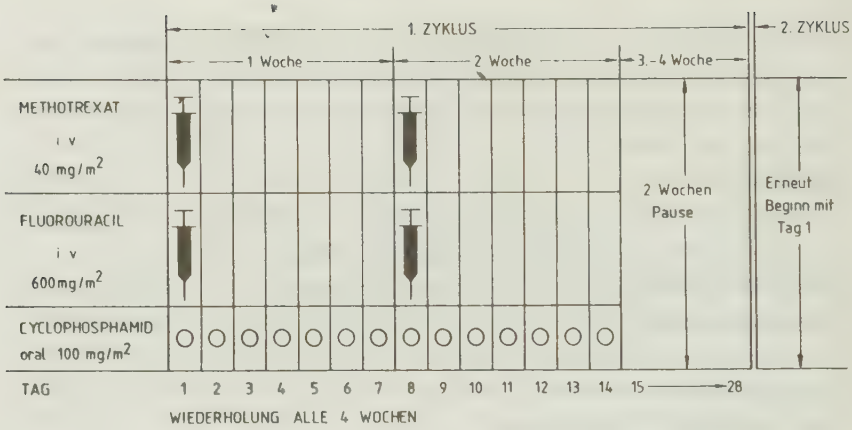


Abb. 3: Behandlungsschema für die Kombination Cyclophosphamid + Methotrexat + Fluorouracil

3.2.1.4 Cyclophosphamid + Methotrexat + Fluorouracil + hormonelle Therapie (CMF+h)

9 Patientinnen; davon eine hormonell vorbehandelt.
CMF wurde entsprechend Abbildung 3 verabreicht. In 3 Fällen wurde zusätzlich eine Ovarektomie vorgenommen. Auch bei diesen Patientinnen war zunächst eine rein hormonelle Therapie geplant; jedoch wurde aufgrund des histologischen Metastasennachweises in den Ovarien mit der polycytostatischen Therapie begonnen.

Die Kombination CMF+h erhielten Patientinnen mit günstiger Prognose oder Patientinnen, bei denen AC aufgrund von Kontraindikationen nicht verabreicht werden konnte. Diese Gruppe umfaßt ebenfalls Patientinnen mit positivem Rezeptorennachweis.

Die angegebenen Dosierungen der Cytostatika wurden in folgenden Fällen reduziert:

1. Bei Patientinnen mit manifester Lebererkrankung und/oder eingeschränkter Nierenfunktion:
   Dosisreduzierung um 50%

2. Bei Störung der Hämatopoese:

Leukozyten:	Thrombozyten:	Dosisreduzierung um
über 5000	über 150 000	0 %
4000 - 5000	100 000 - 150 000	25 %
3000 - 4000	75 000 - 100 000	50 %
unter 3000	unter 75 000	keine Therapie

Stattdessen wurde bis zur Erholung der Blutwerte das behandlungsfreie Intervall verlängert, dann die Chemotherapie wieder aufgenommen.

3.2.2 Cytostatische Zweittherapie

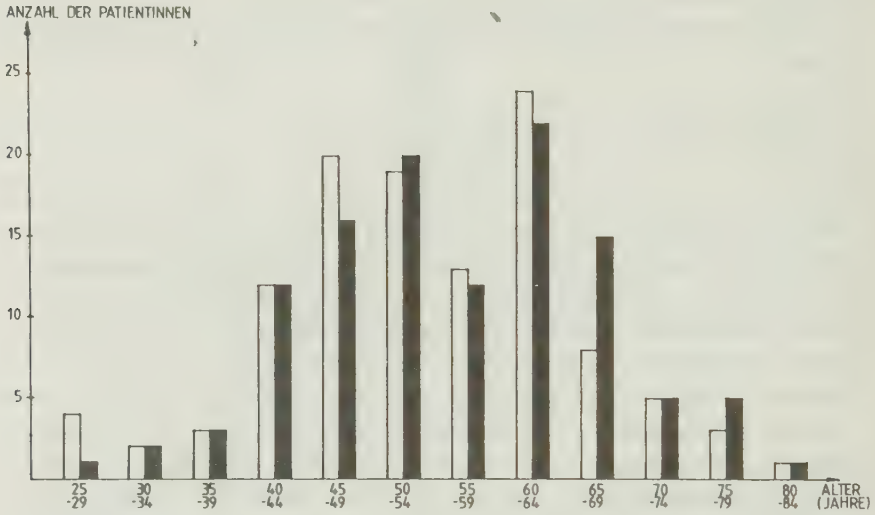
Entwickelte sich unter der Therapie eine Progression oder war bei der Anwendung von Adriamycin die Maximaldosis erreicht, wurden die Patientinnen auf ein anderes Behandlungsschema umgesetzt: Primär AC-behandelte Frauen erhielten als Folgetherapie CMF, sofern der Allgemeinzustand der Patientinnen eine weitere Cytostatikamedikation erlaubte. Andernfalls wurde das Antiöstrogen Tamoxifen verabreicht. Umgekehrt wurden primär CMF-behandelte Frauen auf AC umgesetzt. Bei Kontraindikationen gegen eine weitere cytostatische Behandlung wich man ebenfalls auf Tamoxifen aus. war als Erstbehandlung ein kombiniert hormonell-cytostatisches Schema verwendet worden, behielt man auch unter der Zweittherapie die hormonelle Zusatzmedikation bei.

3.3 Charakterisik des Patientengutes

3.3.1 Alter der Patientinnen

Für die Gesamtzahl der Patientinnen lag das Durchschnittsalter bei Beginn der Primärbehandlung bei 54,5 Jahren (26 - 82 Jahre), zum Zeitpunkt der Metastasierung bei 56,4 Jahren (27 - 82 Jahre). Die Altersverteilung ist in Abbildung 4 dargestellt:

Abb. 4: Altersverteilung der Patientinnen bei Erkrankung (□) und bei Sicherung der Metastasen (■)



Für die einzelnen Therapiemodi ergab sich ein medianes Erkrankungsalter von 52 Jahren für AC, von 48 Jahren für AC+h, von 57,5 Jahren für CMF und von 66 Jahren für CMF+h. Die Metastasierung erfolgte entsprechend mit 54, 51, 60 und 69 Jahren. Das höhere Lebensalter in den Kollektiven CMF und CMF+h ist bedingt durch die aufgezeigte Selektion der Patientinnen; Adriamycin kann aufgrund seiner erheblichen Kardiotoxizität bei Patientinnen im höheren Lebensalter nur nach strenger Indikationsstellung zum Einsatz kommen.

3.3.2 Menopausenstatus der Patientinnen

Nach dem Menopausenstatus wurde jedes Kollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Patientinnen vor oder bis zu 5 Jahre nach der Menopause wurden als prä-/perimenopausal geführt, Patientinnen jenseits dieser 5-Jahresgrenze als postmenopausal.

Die Tabelle 5 zeigt die Verteilung prä-/peri- bzw. postmenopausaler Patientinnen für jedes Kollektiv jeweils zum Zeitpunkt der Primärbehandlung und bei Sicherung der Metastasierung:

	BEI ERKRANKUNG		BEI METASTASIERUNG	
	PRÄ-PERI-MP	POST-MP	PRÄ-PERI-MP	POST-MP
AC	46 % (25)	37 % (22)	44 % (20)	39 % (27)
AC+h	26 % (14)	16 % (10)	29 % (13)	16 % (11)
CMF	22 % (12)	37 % (22)	20 % (9)	36 % (25)
CMF+h	6 % (3)	10 % (6)	7 % (3)	9 % (6)
TOTAL	100 % (54)	100 % (60)	100 % (45)	100 % (69)

Tab. 5: Verteilung der prä-/peri- und postmenopausalen Patientinnen auf die einzelnen Therapiemodi

Analog zur Altersverteilung war zum Zeitpunkt der Erkrankung der Anteil der prä-/perimenopausalen Patientinnen in den Gruppen AC und AC+h mit zusammen 72% deutlich höher als für die Kombinationen CMF und CMF+h mit 28%. Bei Sicherung der Metastasierung hatte sich dieses Verhältnis nur wenig verschoben.

Die Patientinnen der Postmemopausegruppe dagegen waren mit 53% im Kollektiv AC und AC+h und mit 47% bei den Kombinationen CMF und CMF+h annähernd gleich stark vertreten. Im Generalisationsstadium hatte sich diese Relation mit 55% (AC und AC+h) und 45% (CMF und CMF+h) nicht verändert.

3.3.3 Klassifizierung des Primärtumors

Die Stadieneinteilung erfolgte nach dem heute allgemein gebräuchlichen TNM-System. Bezugspunkte im TNM-System sind die Größe des Tumors bzw. der Infiltrationsgrad (T), der Lymphknotenbefall (N) und Metastasen (M). Bei direkt zugänglichen Tumoren, wie dem Mammakarzinom, erfolgt eine direkte, palpatorisch gewonnene Größenangabe. Diese Methode ist allerdings mit einer großen Fehlerbreite behaftet. Deshalb wurde die Stadieneinteilung aus den histologischen Befunden vorgenommen und dieses Vorgehen durch das der TNM-Formel vorangestellte "p" für patho-

histologisch gekennzeichnet.
In Tabelle 6 ist die Verteilung der Krankheitsstadien in den einzelnen Kollektiven zusammenfassend dargestellt. Die in der Tabelle genannten Absolutzahlen addieren sich nicht zur gesamten Fallzahl der jeweiligen Kollektive, weil bei einem Teil der Patientinnen die histologischen Befunde in auswärtigen Krankenhäusern erhoben worden waren.

	AC	AC+h	CMF	CMF+h
p T_{1-2} N_0 M_0	32% (11)	41% (9)	17% (4)	25% (2)
p T_{1-2} N_{1-3} M_0	18% (6)	27% (6)	37% (9)	37,5% (3)
p T_{3-4} N_{0-3} M_0	35% (12)	18% (4)	21% (5)	37,5% (3)
p T_{1-4} N_{0-3} M_1	15% (5)	14% (3)	25% (6)	0% (0)
TOTAL	100% (34)	100% (22)	100% (24)	100% (8)

Tab. 6: Stadieneinteilung nach der p-TNM-Klassifikation

Das Stadium p T_{1-2} N_0 M_0 lag bei 32% der Frauen aus der Gruppe AC, bei 41% der Patientinnen des Therapiemodus AC+h und bei 17% bzw. 25% der Frauen aus den Kollektiven CMF bzw. CMF+h vor. Eine fortgeschrittene Erkrankung, zum großen Teil mit dem Befall von Lymphknoten, also die Tumorstadien p T_{1-2} N_{1-3} M_0 und p T_{3-4} N_{0-3} M_0, wurde in den Gruppen AC, AC+h und CMF in 53%, 45% und 58% annähernd gleich häufig vorgefunden. Bei den CMF+h-behandelten Frauen war der prozentuale Anteil dieser Tumorstadien 75%. Eine Fernmetastasierung war bei 15% der Frauen im AC-Kollektiv, bei 14% im AC+h-Kollektiv und bei 25% im CMF-Kollektiv bereits zum Zeitpunkt der Primärbehandlung gesichert; in der Gruppe CMF+h hatte keine Patientin bei der Primärversorgung Fernmetastasen.

3.3.4 Histologie des Primärtumors

Die Einteilung der Tumoren in die verschiedenen histologischen Typen erfolgte nach dem von der WHO empfohlenen Schema (Tabelle 7):

	AC	AC+h	CMF	CMF+h
INFILTRIERENDE KARZINOME:				
Carcinoma solidum simplex	30% (9)	22% (5)	27% (6)	11% (1)
Carcinoma scirrhosum simplex	53% (16)	56% (13)	54% (12)	78% (7)
SPEZIELLE HISTOLOGISCHE VARIANTEN				
Carcinoma medullare	-	-	9% (2)	-
Carcinoma papillare	-	4% (1)	5% (1)	-
Carcinoma cribriforme	7% (2)	9% (2)	5% (1)	-
Gallertkarzinom	3% (1)	-	-	-
Carcinoma tubulare	7% (2)	9% (2)	-	11% (1)
TOTAL	100% (30)	100% (23)	100% (22)	100% (9)

Tab. 7: Histologische Typenverteilung bei den Primärtumoren

Das Carcinoma scirrhosum simplex mit 53% (AC), 56% (AC+h), 54% (CMF) und 78% (CMF+h) ist in allen Kollektiven bei weitem der häufigste Tumortyp. An zweiter Stelle steht das Carcinoma solidum simplex mit 30% im Kollektiv AC, mit 21% im Kollektiv AC+h, mit 27% im Kollektiv CMF und 11% im Kollektiv CMF+h. Die speziellen histologischen Varianten Carcinoma medullare, Carcinoma papillare, Carcinoma cribriforme, Gallertkarzinom und Carcinoma tubulare waren in allen Behandlungsgruppen jeweils nur mit Einzelfällen vertreten.

3.3.5 Primärbehandlung

In der Regel wurde die einfache Mastektomie nach PATEY mit der Inspektion der Axilla und der Entfernung aller palpablen Lymphknoten durchgeführt.

Die radikale Mastektomie nach der Methode von ROTTER-HALSTED war nur bei einigen Patientinnen das operative Verfahren. Der größte Teil der Patientinnen wurde im Anschluß an die Operation

einer prophylaktischen Strahlenbehandlung unterzogen. Aufgrund des hohen Alters oder der bereits sehr weit fortgeschrittenen Erkrankung konnten einige Patientinnen nicht mehr kurativ operativ versorgt werden. Sie erhielten entweder eine primäre Radiatio oder wurden sofort der Chemotherapie zugeführt, wenn Fernmetastasen vorlagen.

Zusätzlich durchgeführte hormonelle Maßnahmen bestanden in Ovarektomie, Androgen- oder Östrogengaben. Als cytostatische Therapie wurde in einigen Fällen die Kombination CMF im Sinne einer "adjuvanten Chemotherapie" verabreicht. Entwickelten auf diese Weise cytostatisch behandelte Patientinnen später Metastasen, wurde die Therapie mit einer anderen, nicht kreuzresistenten Cytostatikakombination eingeleitet. Daher erscheinen alle Patientinnen mit postoperativer Chemotherapie in den Gruppen AC und AC+h.

	AC	AC+h	CMF	CMF+h
einfache Mastektomie ± Axillarevision/-ausräumung	60% (25)	87% (21)	60% (18)	89% (8)
Radikale Mastektomie	21% (9)	13% (3)	27% (8)	11% (1)
inoperabel (± primäre Radiatio)	19% (8)	0% (0)	13% (4)	0% (0)
Nachbestrahlung	69% (29)	83% (20)	83% (25)	89% (8)
zusätzliche hormonale Therapie	5% (2)	4% (1)	17% (5)	11% (1)
zusätzliche cytostatische Therapie	19% (8)	13% (3)	0% (0)	0% (0)
ohne weitere Behandlung	7% (3)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
TOTAL	100% (42)	100% (24)	100% (30)	100% (9)

Tab. 8: Therapeutisches Vorgehen in der Behandlung des Primärtumors

3.3.6 Dauer des rezidivfreien Intervalls

Als rezidivfreies Intervall wird der Zeitraum zwischen Primärbehandlung und dem ersten Auftreten eines Lokalrezidivs bzw. der Metastasierung bezeichnet. Im Mittel betrug das freie Intervall für alle Therapiemodi ca. zwei Jahre: 22,9 Monate (0 - 82) für AC, 24,2 (0 - 68) für AC+h, 26,3 Monate (0 - 82) für CMF und 26,6 Monate (4 - 66) für CMF+h. Die etwas längere krankheits-

freie Zeit in den Kollektiven CMF und CMF+h ist die Folge der eingangs erwähnten Selektion der Patientinnen.

3.3.7 Lokalisation der Metastasen

Folgende Metastasentypen wurden unterschieden: ossäre Metastasen, viscerale Metastasen (Befall von Lunge, Pleura, Leber), Weichteilmetastasen (Rezidive im Operationsfeld und/oder den regionären Lymphknoten, Hautmetastasen, Absiedlungen in die kontralaterale Mamma) und die selteneren Metastasen in Gehirn, Aderhaut, Ovar oder Vagina. Als multiple Metastasierung wurde das gleichzeitige Vorliegen von zwei oder mehreren verschiedenen Metastasentypen bezeichnet. In Abbildung 5 ist die Häufigkeit der einzelnen Metastasenlokalisationen für jedes Kollektiv dargestellt.

Ossäre, viscerale und multiple Metastasen stellten in allen Kollektiven mit geringfügig wechselnden Proportionen die häufigsten Lokalisationsformen dar. Weichteilabsiedlungen sind lediglich im Kollektiv CMF mit einem größeren Anteil vertreten, wiederum eine Folge der Auswahlkriterien für den Therapiemodus.

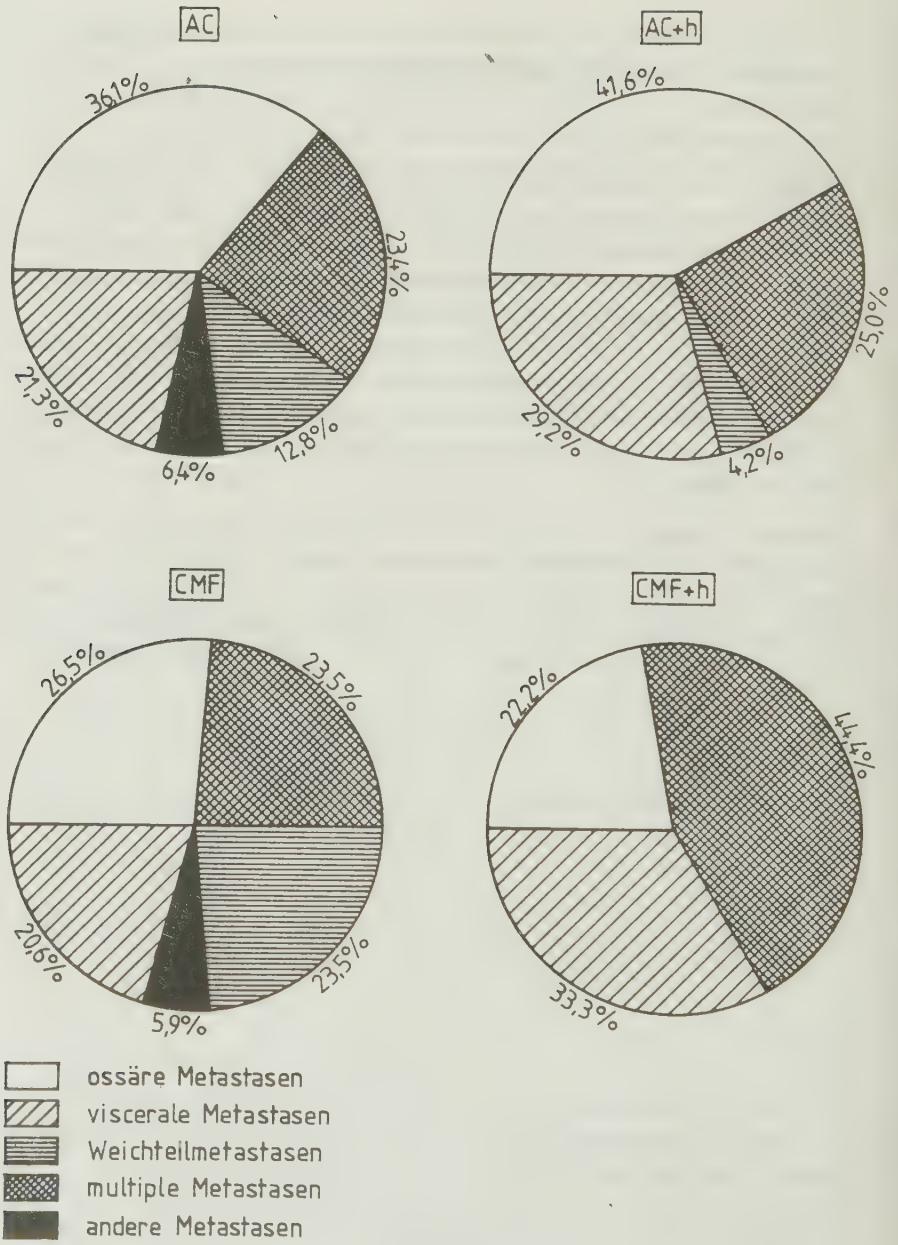


Abb. 5: Metastasenlokalisation innerhalb der Patientenkollektive

3.4 Ergebnisse der cytostatischen Ersttherapie

Die Erfolgsbeurteilung stützt sich auf folgende objektivierbare Parameter:
- Ausmaß der Tumorrückbildung
- Rate und Dauer des Therapieerfolges
- Überlebenszeit

3.4.1 Tumorverhalten unter der Chemotherapie

Als Therapieerfolge (= Response) wurden gewertet:

Vollremission: Vollständige Rückbildung aller klinisch meß- und objektivierbaren Tumormanifestationen.

Teilresponse: Vollständige Rückbildung von mindestens der Hälfte aller Tumormanifestationen bei gleichzeitig stationärem Verlauf der übrigen bzw. Rückgang aller Herde um mindestens 50% ohne Auftreten neuer Metastasen (= Teilremission). Als Teilerfolg wurde auch gewertet, wenn die Patientinnen bei minimaler Regression des Tumors oder bei gleichbleibenden objektiven Tumorparametern eine subjektive Besserung ihres Zustandes angaben (= Improvement).

Als Therapieversagen galt die

Progression: Größenzunahme vorhandener oder Auftreten neuer Herde. Zu den Therapieversagern wurden auch alle Patientinnen gezählt, die bei stationärem Tumorwachstum keine subjektive Besserung aufwiesen.

Mit Therapieerfolgen von 57,5% unter AC und 52,9% unter CMF zeigten beide Methoden eine ähnliche Wirksamkeit. Das Zufügen einer hormonellen Komponente zu den beiden Kombinationen konnte mit jeweils 66,7% für AC+h und CMF+h die Erfolgsquote deutlich erhöhen.

Vollremissionen konnten mit AC in 6,4%, mit AC+h in 8,3%, mit CMF in 17,6% und mit CMF+h in 22,2% der Fälle erzielt werden. Ein Teilerfolg wurde bei 42% unter AC, bei 41,7% unter AC+h, bei 29,4% unter CMF und bei 44,5% unter CMF+h erreicht.
Die Versagerquoten lagen bei 42,5% (AC), 47,1% (CMF) und 33,3% (AC+h und CMF+h).
In Tabelle 9 sind die Therapieergebnisse zusammenfassend dargestellt.

	AC	AC+h	CMF	CMF+h
Vollremission	6,4% (3)	8,3% (2)	17,6% (6)	22,2% (2)
Teilresponse	51,1% (24)	58,4% (14)	35,3% (12)	44,5% (4)
Ansprechquote gesamt	57,5% (27)	66,7% (16)	52,9% (18)	66,7% (6)
Progression	42,5% (20)	33,3% (8)	47,1% (16)	33,3% (3)
TOTAL	100 % (47)	100 % (24)	100 % (34)	100 % (9)

Tab. 9: Therapieergebnisse der einzelnen Behandlungsmethoden

3.4.2 Abhängigkeit der Erfolgsrate von Lebensalter und Menopausenstatus der Patientinnen

Therapieerfolge und -versager waren mit durchschnittlich 57,1 Jahren (27 - 82) und 55,2 Jahren (30 - 79) bei Auftreten des Tumorrezidivs annähernd gleich alt. Das Ergebnis der Chemotherapie war somit unabhängig vom Lebensalter.

Der endokrinologische Status der Patientinnen hatte allerdings einen deutlichen Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung unter der Chemotherapie. Aus der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen zeigten 64,3% ein Ansprechen, während von den prä-/perimenopausalen Patientinnen nur 50% auf die Therapie ansprachen.

	BEI PRIMÄRBEHANDLUNG		BEI METASTASIERUNG	
	Therapie-erfolge	Therapie-versager	Therapie-erfolge	Therapie-versager
PRÄ-PERI-MP	53,7%	46,3%	50,0%	50,0%
POST-MP	63,3%	36,7%	64,3%	35,7%

Tab. 10: Anteil der Prä-/Peri- bzw. Postmemopause-Patientinnen unter den Therapieerfolgen und Therapieversagern

3.4.3 Abhängigkeit der Erfolgsrate vom Stadium und histologischen Typ des Primärtumors

Weder das Tumorstadium noch der histologische Typ des Primärtumors hatten einen Einfluß auf das Therapieergebnis.

3.4.4 Abhängigkeit der Erfolgsraten von der Primärbehandlung

	Therapie-erfolge	Therapie-versager
Einfache Mastektomie ± Axillarevision/-ausräumung	54,9%	45,1%
Radikale Mastektomie	65,0%	35,0%
inoperabel (± primäre Radiatio)	66,7%	33,3%
Nachbestrahlung	54,3%	45,7%
zusätzliche hormonale Therapie	80,0%	20,0%
zusätzliche Cytostatikatherapie	36,4%	63,6%

Tab. 11: Primärbehandlung und Chemotherapieresponse bei Metastasierung

Die Radikalität lokaler Maßnahmen der Primärbehandlung ist für den Erfolg der Kombinationschemotherapie im Stadium der Metastasierung erwartungsgemäß ohne Bedeutung. Jedoch scheint sich die postoperative cytostatische Behandlung im Sinne der adjuvanten Chemotherapie auf die Erfolgsaussichten einer späteren cytostatischen Therapie im Generalisationsstadium der Erkrankung ungünstig auszuwirken. Von 11 adjuvant cytostatisch behandelten Frauen konnten die später auftretenden Metastasen nur bei 4 (36,4%) mit der Polychemotherapie erfolgreich behandelt werden. Bei den übrigen 7 (63,6%) war die Krankheit trotz Behandlung weiter progredient.

Die hormonelle Zusatzbehandlung im Rahmen der Primärtherapie beeinflußte die Therapiemöglichkeiten im Generalisationsstadium dagegen nur wenig oder gar nicht. Von den 5 postoperativ hormonell behandelten Patientinnen sprachen 4 (80%) auf die cytosta-

tische Therapie der Metastasen an.

3.4.5 Abhängigkeit der Erfolgsrate von der Dauer des rezidivfreien Intervalls

Die Länge des rezidivfreien Intervalls war bedeutungslos für die Remissionsentwicklung unter der Polychemotherapie; die mediane Dauer war mit 17 Monaten (0 - 82) bei erfolgreich behandelten Patientinnen und Therapieversagern gleich.

3.4.6 Erfolgsrate unter Berücksichtigung der Metastasenlokalisation

Am besten sprachen auf die Chemotherapie ossäre Metastasen an: in 66,7% konnte eine Rückbildung bzw. ein Wachstumsstillstand erzielt werden. Bei visceralen Metastasen und Absiedlungen in anderen Organen wurde mit 55,6% und 60% ein annähernd gleiches Ergebnis erreicht. Ebenso ließen sich multiple Metastasen mit einer Tumorrückbildung in 65,5% gut beeinflussen. Bei Weichteilmetastasen hatte die Cytostase den geringsten therapeutischen Effekt, nur 28,6% konnten erfolgreich behandelt werden. In Abbildung 6 sind diese Ergebnisse dargestellt:

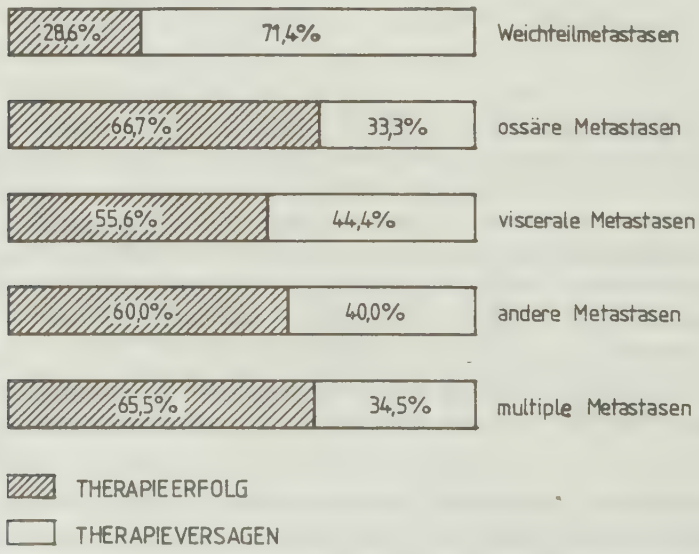


Abb. 6: Behandlungsergebnis für die einzelnen Metastasenlokalisationen

3.4.7 Erfolgsdauer

Die Erfolgsdauer umfaßt den Zeitraum vom Beginn der Chemotherapie bis zum Nachweis der Progression. Um die unterschiedliche Beobachtungszeit auszugleichen, wurde die Dauer des Behandlungserfolges nach der Methode von KAPLAN und MEIER berechnet.(56)

Abbildung 7 zeigt die Responsedauern,die mit den verschiedenen Therapiemodi erzielt werden konnten.

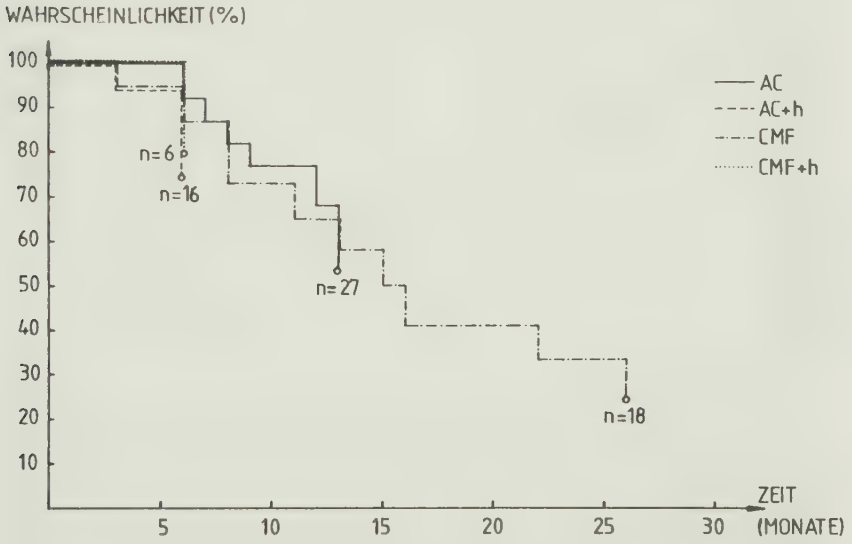


Abb. 7: Responsedauer der Ersttherapie unter den Behandlungsmodi AC, AC+h, CMF und CMF+h

Ein halbes Jahr nach Beginn der Therapie ist noch bei 65% der mit CMF und 68% der mit AC behandelten Patientinnen ein Anhalten des Therapieerfolges zu erwarten. In den kleinen Kollektiven AC+h und CMF+h hält der Therapieerfolg bei 75% bzw. 80% der Patientinnen mindestens ein halbes Jahr an.

3.4.8 Überlebenszeit

Als Überlebenszeit wurde der Zeitraum vom Beginn der Chemotherapie bis zum Tod bzw. bis zum Abschluß der Untersuchung am 31.10. 79 bezeichnet. Um die unterschiedlich langen Beobachtungszeit-

räume auszugleichen, wurde die Überlebenswahrschinlichkeit der Patientinnen - wie auch für die folgenden Tabellen - nach der Methode von KAPLAN und MEIER (56) berechnet. Abbildung 8 zeigt die geschätzte Überlebenszeit der Gesamtzahl der Patientinnen (Therapieerfolge und -versager), getrennt nach den verschiedenen Therapieverfahren:

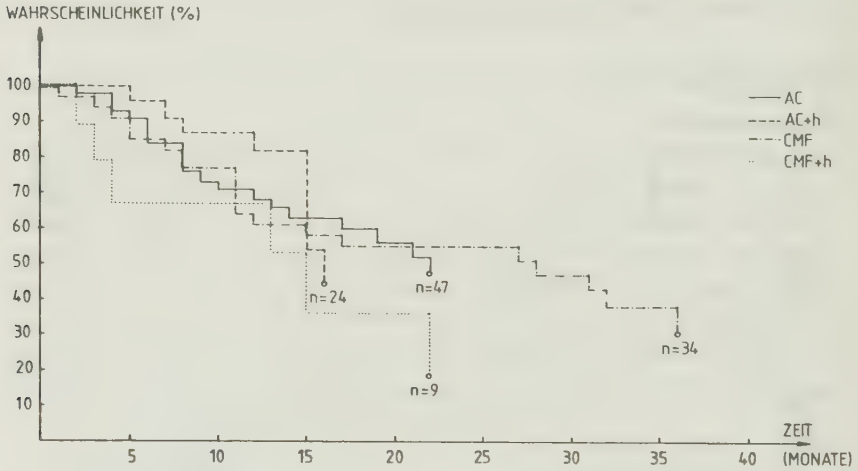


Abb. 8: Geschätzte Gesamtüberlebenszeit aller Patientinnen der Kollektive AC, AC+h, CMF und CMF+h

Unter cytostatischer Behandlung ist eine mediane Überlebenszeit zwischen 15 und 28 Monaten je nach Behandlungsmodus zu erwarten. Dabei ist die Lebenserwartung unter den kombiniert hormonell-cytostatischen Therapiemodi mit 15 (CMF+h) bzw. 16 (AC+h) Monaten deutlich kürzer als unter reiner Cytostatikatherapie mit 22 (AC) bzw. 28 (CMF) Monaten.

Ähnliche Relationen erhält man, wenn man die Überlebenswahrscheinlichkeit nur der erfolgreich behandelten Patientinnen aus jedem der Kollektive berechnet (Abbildung 9).

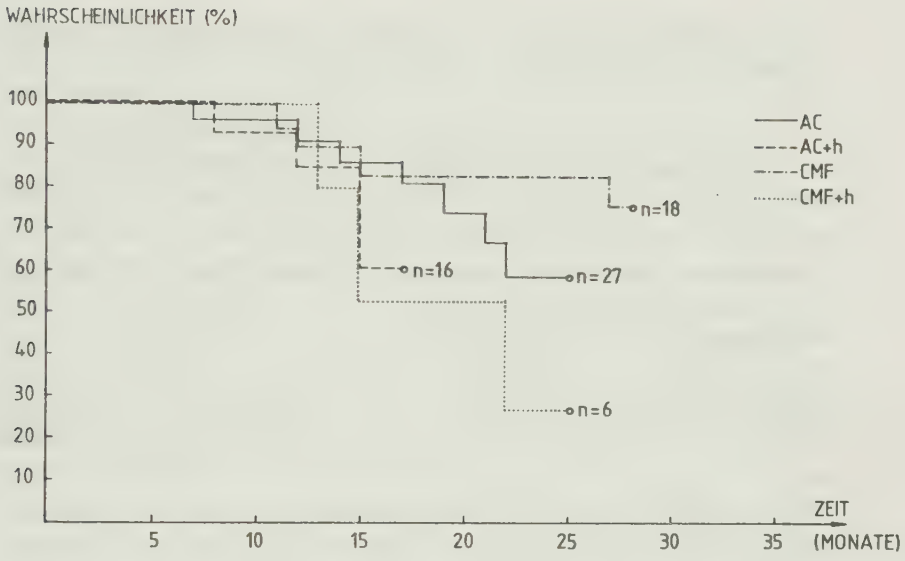


Abb. 9: Geschätzte Überlebenszeit der Responder unter den Therapiemodi AC, AC+h, CMF und CMF+h

Die Überlebenschancen für die Chemotherapieresponder waren 12 Monate nach Beginn der Chemotherapie für die vier Kombinationen annähernd gleich gut. Ein Jahr nach Beginn der Therapie lag die Überlebenswahrscheinlichkeit noch bei 91% für das Kollektiv AC, bei 85% für die Gruppe AC+h, bei 94% für den Behandlungsmodus CMF und bei 100% für CMF+h behandelte Patientinnen.

Die Überlebenschancen der AC- und CMF-behandelten Patientinnen sinken kontinuierlich, aber relativ langsam, während unter den Kombinationen AC+h und CMF+h 16 Monate nach Beginn der Therapie ein rascher Abfall der Überlebenszeiten zu beobachten ist.

Die mediane Überlebenszeit als brauchbares Vergleichsmaß konnte nur für das Kollektiv CMF+h berechnet werden; sie lag bei 22 Monaten. Für die übrigen Gruppen ist die Beobachtungszeit noch zu kurz, um die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit angeben zu können.

Auffallend hoch ist fast drei Jahre nach Beginn der Chemotherapie die Überlebensrate von 85% bei Patientinnen unter CMF-Thera-

pie. Sie entspricht wohl den langen Remissionsdauern in diesem Kollektiv.

Wie bereits festgestellt, verlaufen die Überlebenskurven der vier Patientenkollektive im ersten Behandlungsjahr annähernd gleich. Es ist daher gerechtfertigt, die Überlebenskurven der Gesamtzahl erfolgreich behandelter Patientinnen mit der der Therapieversager über diesen Zeitraum zu vergleichen (Abbildung 10).

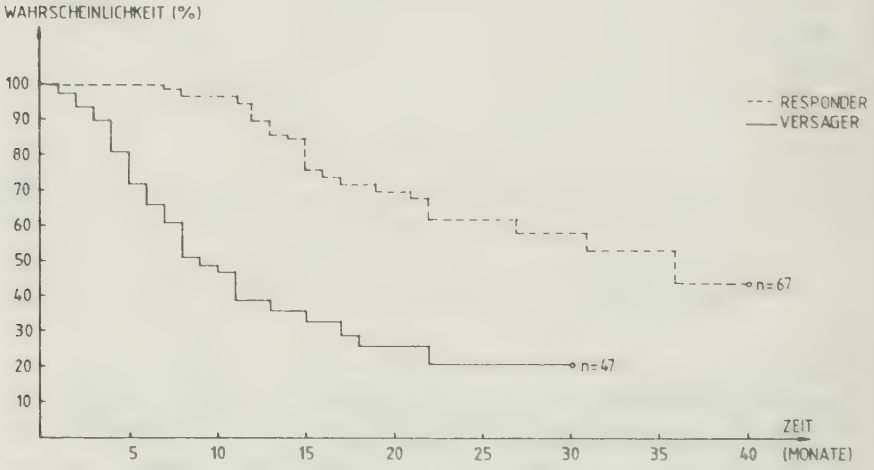


Abb. 10: Geschätzte Überlebenszeit der Gesamtzahl der Responder und Versager unter der Ersttherapie

Das Ansprechen auf die Chemotherapie ist für die Überlebenschancen von großer Bedeutung. So kann bei den erfolgreich behandelten Frauen mit einer medianen Überlebenszeit von 36 Monaten gerechnet werden, dagegen nur von 9 Monaten bei den Therapieversagern.

3.5 Ergebnisse der cytostatischen Zweitbehandlung

Insgesamt wurden 53 Frauen einer zweiten medikamentösen Tumorbehandlung nach den eingangs genannten Grundsätzen zugeführt. Dieses Patientenkollektiv läßt sich in zwei Gruppen einteilen:

Die eine Gruppe umfaßt 37 Patientinnen, bei denen wegen einer Progression unter polycytostatischer Erstbehandlung ein weiterer Therapieversuch mit einem anderen Chemotherapieschema unternommen wurde. Bei 24 von diesen Frauen war die Ersttherapie primär fehlgeschlagen (primäre Chemotherapieresistenz), die übrigen 13 hatten nach vorübergehendem Ansprechen eine neue Progression entwickelt (sekundäre Chemotherapieresistenz).

Das andere Kollektiv wird von 16 Patientinnen gebildet, die bei Beginn der Folgebehandlung noch einen anhaltenden Therapieerfolg der Ersttherapie zeigten. Diese Frauen stammen ausschließlich aus den AC-Kollektiven der Ersttherapie. Sie wurden auf ein anderes Behandlungsschema umgesetzt, weil die Maximaldosis des Adriamycin erreicht worden war; sie erhielten daher CMF oder CMF+h als Erhaltungstherapie.

Als Therapieerfolge der cytostatischen Folgebehandlung wurden der Erhalt des unter der Ersttherapie erzielten Responsegrades und ein neues, länger als 3 Monate anhaltendes Ansprechen gewertet, wenn die Umstellung wegen einer Progression unter der Ersttherapie erfolgt war.

3.5.1 Cytostatische Zweittherapie nach Progression unter der cytostatischen Ersttherapie

3.5.1.1 Remissionsfrequenz und Remissionsdauer

Keine Patientin entwickelte eine neue Voll- oder Teilremission. Bei 8 von 37 Frauen (21,6%) kam das Tumorwachstum zum Stillstand. In den übrigen 29 Fällen (78,4%) konnte das weitere Fortschreiten der Erkrankung auch unter der Folgebehandlung nicht verhindert werden. Dabei war das schlechte Behandlungsergebnis unabhängig davon, ob die Patientinnen gegen die Ersttherapie primär oder sekundär resistent waren. Bei 6 von 24 (25%) primär und 2 von 13 (15%) sekundär resistenten Fällen konnte mit der cytostatischen Zweitbehandlung das weitere Tumorwachstum aufgehalten werden. Die Krankheit verlief dann im Median für 9 Monate (5+ - 15+) stationär.

In den übrigen 18 (75%) bzw. 11 (85%) der primär bzw. sekundär therapieresistenten Fälle war das Fortschreiten der Erkrankung

mit einer cytostatischen Zweitbehandlung nicht zu beeinflussen. In Tabelle 12 sind die Behandlungsergebnisse zusammengefaßt:

	Erfolge	Versager
Gesamtzahl (37)	21,6% (8)	78,4% (29)
primär therapieresistent (24)	25,0% (6)	75,0% (18)
sekundär therapieresistent (13)	15,0% (2)	85,0% (11)

Tab. 12: Therapieergebnisse der Zweittherapie bei primärer und sekundärer Chemotherapieresistenz

3.5.1.2 Überlebenszeit

Die Überlebenszeit wurde jeweils vom Beginn der cytostatischen Zweittherapie an berechnet. Abbildung 11 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit unter der Zweitbehandlung.

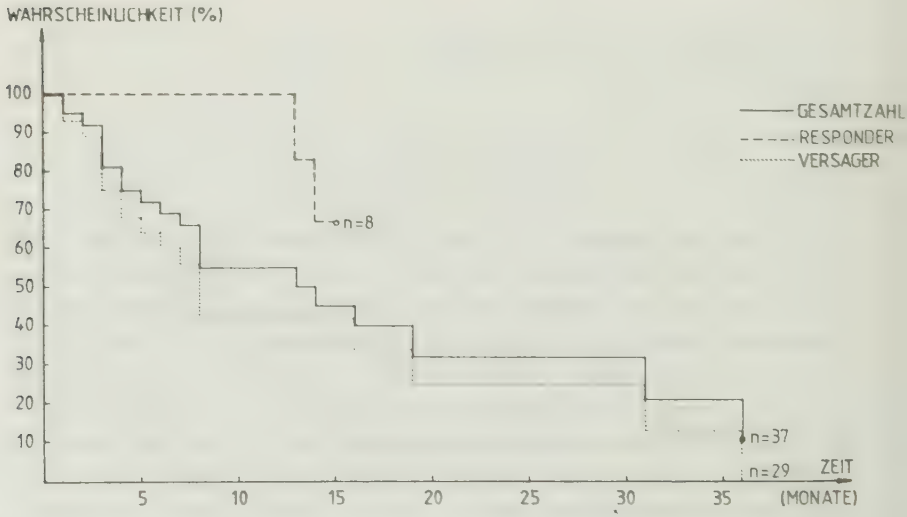


Abb. 11: Geschätzte Überlebenszeit unter Zweittherapie bei primärer und sekundärer Therapieresistenz unter Ersttherapie

Für das Gesamtkollektiv errechnete sich eine mediane Überlebenszeit von 13 Monaten. Vergleicht man die Kurven der Therapieversager und der Therapieerfolge, so zeigt sich deutlich der lebensverlängernde Effekt einer erfolgreichen Zweitcytostase: 1 Jahr nach Beginn der Therapie liegt die Wahrscheinlichkeit zu überleben bei den Respondern noch bei 100%, bei den Versagern aber nur noch bei 42%.

3.5.1.3 Therapieergebnisse in Abhängigkeit von der Abfolge der Chemotherapieschemata: AC±h nach CMF±h oder CMF±h nach AC±h

Von 13 in der Ersttherapie mit CMF oder CMF+h behandelten Frauen sprachen 5 (39%) auf die nachfolgende AC bzw. AC+h-Medikation an. Der Behandlungserfolg hielt im Median 9 Monate (5+ - 14) an. Bei den übrigen 8 Frauen (61%) blieb die Zweittherapie erfolglos (Tabelle 13). Nach AC oder AC+h als Ersttherapie erhielten 24 Frauen CMF oder CMF+h als Folgebehandlung. Bei 3 Patientinnen (12,5%) konnte ein Ansprechen über 7+, 8 und 12 Monate erzielt werden, während bei 21 Frauen (87,5%) die Krebserkrankung weiter progredient verlief (Tabelle 13).

	Erfolge	Versager
CMF±h → AC±h (13)	39,0% (5)	61,0% (8)
AC±h → CMF±h (24)	12,5% (3)	87,5% (21)

Tab. 13: Behandlungsergebnisse der Zweittherapie unter Berücksichtigung der Reihenfolge der Kombinationen

Hinsichtlich der Überlebenszeit unterschieden sich die beiden Behandlungsmodalitäten allerdings nicht (Abbildung 12). Zwar liegt die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit mit CMF±h nach AC±h bei 19 Monaten und damit deutlich höher als mit der Therapiefolge AC±h nach CMF±h mit 15 Monaten, der Kurvenverlauf insgesamt zeigt aber in beiden Kollektiven eine nahezu gleiche Absterberate der Patientinnen.

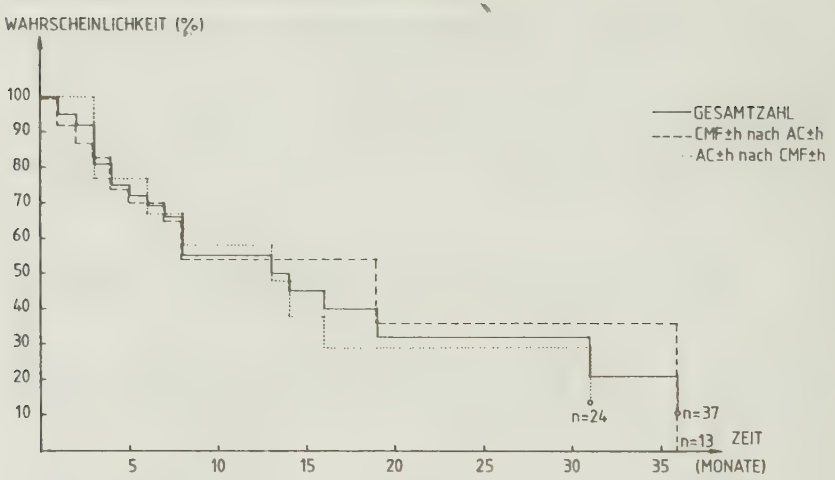


Abb. 12: Geschätzte Überlebenszeit unter der Zweittherapie bei Berücksichtigung der Reihenfolge der Medikation

3.5.2 Zweittherapie als Erhaltungstherapie nach Erreichen der Grenzdosis von Adriamycin

Von den 16 Patientinnen, die sich bei Beginn der Zweittherapie noch in der Remission befanden, zeigten 3 (19%) kein Ansprechen auf die weitere Therapie. Bei den übrigen 13 Frauen (81%) konnte mit der Zweitcytostase der Behandlungserfolg im Median um weitere 15 Monate (2 - 39+) aufrechterhalten werden. Die Überlebenszeit dieser Patientinnen unterschied sich aber trotz des lange anhaltenden Therapieerfolges nicht von der Überlebenszeit der Patientinnen, die bei primärer oder sekundärer Chemotherapieresistenz auf eine zweite cytostatische Behandlung umgesetzt wurden und gut darauf ansprachen (Abbildung 13).

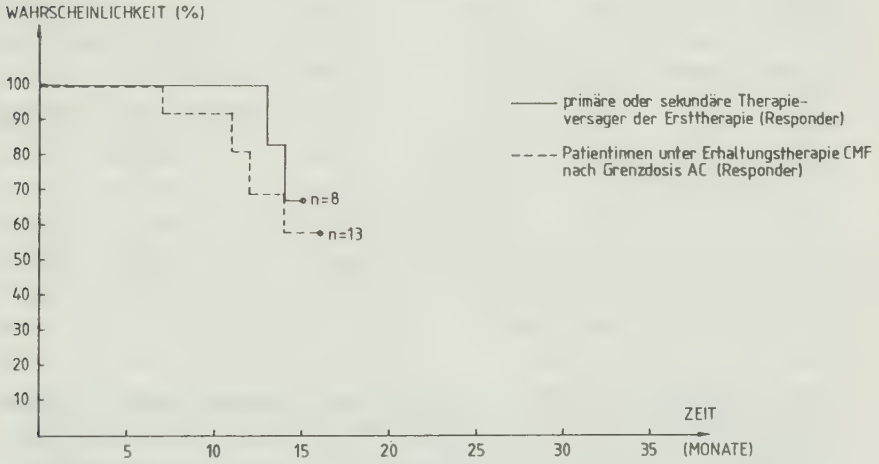


Abb. 13: Geschätzte Überlebenszeit unter Zweittherapie nach Versagen der Ersttherapie und in Form der Erhaltungstherapie nach Erreichen der Grenzdosis von Adriamycin bei noch anhaltendem Therapieerfolg

3.6 Ergebnisse weiterer therapeutischer Maßnahmen

Bei 16 Patientinnen wurde nach Versagen der beschriebenen Erst- und Zweittherapie ein weiterer Behandlungsversuch mit verschiedenen cytostatischen Substanzen und/oder Hormonen unternommen. Man verwendete die Cytostatika Ifosfamid, Vincristin, die Kombination CMF und die Hormonpräparate Tamoxifen und Medroxyproge-

steron. in Tabelle 14 sind die Patientinnen mit den jeweils angewandten Therapieschemata und den Behandlungsergebnissen zusammengestellt:

NR.	ALTER	MP-STATUS	METASTASEN-LOKALISATION	1. THERAPIE	2. THERAPIE	3. THERAPIE	VERLAUF
1	56	prä	visceral	AC+Tamoxifen	CMF+Tamoxifen	Tamoxifen	P
2	26	prä	multipel	AC+Ovarektomie	CMF	Vincristin+ Ifosfamid	P
3	51	prä	ossär	AC	CMF	Medroxypro-gesteron	P
4	46	prä	multipel	AC+Ovarektomie	CMF	CF+Tamoxifen	P
5	49	prä	ossär	CMF	AC	CMF+Tamoxifen	P
6	61	post	ossär	CMF	AC	Tamoxifen	P
7	34	prä	multipel	AC	CMF	Vincristin+ Ifosfamid	P
8	73	post	ossär	CMF	AC	CMF	P
9	41	post	ossär	CMF	AC	CMF	P
10	62	post	loko-regionär + Haut	CMF	AC	Medroxypro-gesteron	P
11	63	post	multipel	AC	CMF+Tamoxifen	Vincristin+ Ifosfamid	P
12	29	prä	loko-regionär + Haut	AC	CMF	Vincristin+ Ifosfamid	P
13	48	post	multipel	AC	CMF	Tamoxifen	S
14	82	post	ossär	CMF	AC	Tamoxifen	S
15	50	prä	visceral	CMF	AC	CMF	S
16	62	post	ossär	AC+Tamoxifen	CMF+Tamoxifen	Tamoxifen	S

Tab. 14: Krankheitsverlauf unter weiteren therapeutischen Maßnahmen
S = stationärer Verlauf
P = Progression

In 4 Fällen konnte ein kurzzeitiger Wachstumsstillstand bei subjektiver Besserung erzielt werden. Eine umfassende Analyse ist wegen der verschiedenen Therapieverfahren und der geringen Patientenzahl nicht möglich; dennoch kann man doch aus den Erkrankungsverläufen schliessen, daß eine weitere cytostatische Behandlung bei Patientinnen, die mehrfach cytostatisch vorbehandelt sind, so gut wie keine Erfolgsaussichten hat. Allenfalls durch Hormongaben kann die Progression der Krankheit vorübergehend aufgehalten werden.

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die retrospektive Untersuchung eines Krankengutes. Deshalb sind die untersuchten Patientengruppen keine zufällig entstandenen Kollektive; vielmehr erfolgte die Zuordnung der Patientinnen zu den einzelnen Therapiemodi nach bestimmten Gesichtspunkten, die bereits in der Einleitung und bei der Vorstellung der Behandlungsmethoden ausführlich besprochen wurden. Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, daß sich - bedingt durch die Auswahlkriterien für die einzuschlagende Therapie - in den Kollektiven AC und AC+h mehr Frauen mit ungünstigen Krankheitsverläufen, im Durchschnitt jüngere Frauen und dementsprechend mehr Frauen der Prämenopause befinden, während sich die Kollektive CMF und CMF+h aus Frauen mit einer weniger rasch progredienten Erkrankung, im Durchschnitt älteren Frauen und mehr Frauen der Postmenopausegruppe zusammensetzen.

Da die Wirksamkeit der Chemotherapie weitgehend unabhängig ist von Alter und Menopausenstatus (26), kann der Unterschied der Kollektive hinsichtlich dieser Parameter vernachlässigt werden.

Darüber hinaus differieren die Kollektive in der Verteilung der Tumorstadien und der operativen Behandlung im Rahmen der Primärversorgung. Jedoch dürften sowohl das Tumorstadium als auch die Art der operativen Behandlung des Primärtumors für den Krankheitsverlauf bedeutungslos sein, wenn erst einmal Metastasen vorhanden sind. Da sich die vorliegende Arbeit mit der Therapie im Generalisationsstadium des Mammakarzinoms beschäftigt, können diese Unterschiede der Kollektive also ebenfalls unberücksichtigt bleiben.

In den verbleibenden Charakteristika Histologie des Primärtumors und Metastasenlokalisation stimmen die vier Behandlungsgruppen weitgehend überein.

Mit den rein cytostatischen Kombinationen AC und CMF konnte bei 57,4% bzw. 52,9% der behandelten Frauen ein Therapieerfolg erzielt werden. Unter AC-Medikation bildete sich bei 6,4% der Patientinnen der Tumor vollständig zurück, bei 51% konnte ein

Teilerfolg erreicht werden. Die CMF-Behandlung bewirkte bei 17,6% der Patientinnen eine Vollremission und bei 35,3% eine teilweise Tumorrückbildung. In der Tabelle 15 sind diese Ergebnisse den Ergebnissen verschiedener Autoren aus der internationalen Literatur gegenübergestellt.

AUTOR	ANZAHL PAT.	CYTOSTAT. KOMBINATION	ERFOLGE	VERSAGER	ERFOLGS-DAUER (MONATE)	MEDIANE ÜBERLEBENS-ZEIT (MONATE)
BONNADONNA (5)	24	CMF	42%	58%	?	?
BRAMBILLA (11)	53	CMF	56%	44%	8	18
BULL (17)	40	CMF	63%	37%	8	17
CANELLOS (21)	93	CMF	49%	51%	5-6	12
CREECH (28)	35	CMF	45%	54%	?	?
De LENA (62)	40	CMF	40%	53%	4	?
MUSS (75)	38	CMF	34%	66%	5-6	?
Würzburger Ergebnisse	34	CMF	53%	47%	15	28
JONES (54)	55	AC	80%	20%	10	?
KENNEALY (58)	26	AC	50%	50%	10	18
LLOYD (65)	36	AC	53%	47%	11,5	17,5
SALMON (91)	51	AC	78%	22%	9-15	17
Würzburger Ergebnisse	47	AC	57%	43%	14	22

Tab. 15: Therapieergebnisse mit CMF und AC

Für die CMF-Therapie werden Erfolgsraten zwischen 34% und 56% angegeben. Die Anzahl der Vollremissionen liegt zwischen 7,5% und 14%.
Mit der Kombination AC werden Therapieerfolge zwischen 50% und 80% beschrieben, Vollremissionen in 11% bis 20%.

Wenngleich es sich bei den zitierten Studien um prospektive Untersuchungen handelt, die sich in der Zusammensetzung der Kollektive und zum Teil in den Beurteilungskriterien unterscheiden, so können sie dennoch zur Kontrolle der eigenen Ergebnisse dienen. Daß die Erfolgszahlen der vorliegenden Arbeit im Vergleich bei CMF höher, bei AC dagegen niedriger sind, liegt wohl am Auswahlverfahren für den jeweils eingeschlagenen Therapiemodus.

Der Therapieerfolg konnte mit CMF im Median 15 Monate, mit AC 14 Monate erhalten werden. Die mediane Gesamtüberlebenszeit (Therapieerfolge + Therapieversager) betrug 28 Monate unter CMF und 22 Monate unter AC. Die in der Literatur beschriebenen Remissionsdauern und Überlebenszeiten von 9 - 11,5 Monaten bzw. 17 - 18 Monaten unter AC-Therapie liegen geringfügig niedriger als bei der vorliegenden Untersuchung. Unter CMF dagegen erscheinen die Erfolgsdauer und Überlebenszeit im Vergleich zu anderen Autoren, die Remissionsdauern über 4 - 8 Monate und mediane Überlebenszeiten zwischen 12 und 18 Monaten beschreiben, deutlich länger. Ursache dafür ist die hohe Anzahl von Langezeitrespondern gerade im Kollektiv CMF als Folge der günstigeren Prognose dieser Patientinnengruppe.

Hinsichtlich der Wirksamkeit der beiden kombiniert hormonell-cytostatischen Behandlungsformen AC+h und CMF+h konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden. Mit beiden Methoden stieg die Zahl der Therapieerfolge auf 66,7%; dabei ließ sich insbesondere die Frequenz der Vollremission auf 8,3% (AC+h) und 22,2% (CMF+h) steigern. Auch hinsichtlich der Responsedauer unterscheiden sich beide Therapiemodi nicht. Die Absterbekurven verliefen für beide Behandlungsmethoden nahezu gleich.

Vergleicht man die kombinierte cytostatische und hormonelle Behandlung mit den rein cytostatischen Kombinationen, so sind zwar die Responseraten für die zusätzlich hormonell behandelten Patientinnen um rund 10% höher, jedoch ergibt sich kein Unterschied in der Dauer des Therapieerfolges. In der graphischen Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt die Überlebenskurve unter den kombiniert hormonell-cytostatischen Methoden ein Jahr nach Beginn der Therapie sehr viel steiler ab als unter reiner Cytostatikamedikation; jedoch kann dieser starke Abfall der Überlebenszeit bedingt sein durch die kleine Anzahl von Patientinnen, die der Berechnung der Überlebenszeit in den zusätzlich hormonell behandelten Kollektiven zugrunde liegt.

Die Erhöhung der Erfolgsquote durch eine zusätzliche hormonelle Therapie ist sicher auch ein Verdienst der Hormonrezeptorbestimmung, die Patientinnen mit geringen Chancen auf eine erfolgreiche Hormontherapie von vorneherein aussondert und damit ein Pa-

tienkollektiv schafft, dessen Krankheitsverlauf mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Eingriffe in den Hormonhaushalt beeinflußt werden kann.

Im internationalen Schrifttum wird der Stellenwert der hormonell-cytostatischen Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms widersprüchlich beurteilt. LLOYD (65) kombinierte AC mit einem Androgenpräparat und erzielte damit deutlich höhere Remissionsraten als mit alleiniger cytostatischer Therapie. Insbesondere die Remissionsdauern konnten unter der kombiniert-hormonellen Behandlung verbessert werden.
BRUNNER (16) verglich die Ergebnisse einer alleinigen Chemotherapie mit der Kombination Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil, Vincristin und Prednison mit den Ergebnissen derselben Kombination in Verbindung mit Ovarektomie, einem Östrogen- oder einem Progesteronpräparat. Er konnte keine signifikant besseren Therapieresultate mit der hormonell-cytostatischen Behandlung erzielen. Jedoch zeigte sich in seiner Untersuchung die Tendenz zu besseren Remissionsergebnissen, wenn bei prämenopausalen Patientinnen zusätzlich zur Chemotherapie eine Ovarektomie durchgeführt wurde.
Eine vergleichende Untersuchung der Kombination des Adriamycin mit Vincristin in Verbindung mit oder ohne Progesteron durch RUBENS (87) konnte keine günstigeren Ergebnisse hinsichtlich Remissionsfrequenz, Remissionsdauer und Überlebenszeit für eine kombinierte Hormon- und Cytostatikatherapie nachweisen.

Der Menopausenstatus hat nach Meinung verschiedener Autoren keinen Einfluß auf das Behandlungsergebnis der cytostatischen Kombinationstherapie (11, 26, 57). In der vorliegenden Arbeit dagegen sprachen Patientinnen in der Prämenopause etwas schlechter auf die Chemotherapie an als postmemopausale Patientinnen.

Wurden Patientinnen im Rahmen der Primärtherapie im Sinne der adjuvanten Chemotherapie cytostatisch behandelt und entwickelten später trotzdem Metastasen, so kann man von einem Versagen der adjuvanten Chemotherapie sprechen. Diese Patientinnen konnten auch im Generalisationsstadium nur mit geringem Erfolg cytostatisch behandelt werden. Die Ursache dafür könnte sein,daß die

Tumorzellen primär resistent gegen die verwendeten Cytostatika waren und es deswegen auch zum Auftreten von Metastasen gekommen ist, oder daß die Tumorzellen im Laufe der längerdauernden Therapie gegen wachstumshemmende Substanzen sekundär resistent geworden sind. Trifft ersteres zu, so ist das schlechte Ansprechen dieser Patientinnen durch die Auslese von Fällen mit ohnehin schlechter Prognose zu erklären. Könnte jedoch die letztere Annahme durch Langzeitbeobachtugen adjuvant behandelter Patientinnen bestätigt werden, hieße das, daß durch die postoperative Chemotherapie zwar das krankheitsfreie Intervall verlängert werden kann, aber die Gesamtüberlebenszeit der Versager der adjuvanten Therapie von Beginn der Krebsbehandlung an wegen der geringeren Effizienz der Cytostatikatherapie im Generalisationsstadium möglicherweise nicht verbessert würde.

Die Untersuchung des Behandlungserfolges in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation ergab abweichende Ergebnisse von den Angaben im internationalen Schrifttum. Im allgemeinen erwartet man, daß Weichteilmetastasen am besten auf die Therapie ansprechen, Knochenmetastasen schlechter als viscerale Tumorabsiedlungen (12, 17, 24, 41). Dagegen wurden in Würzburg die besten Behandlungsergebnisse bei ossären Metastasen erzielt, die schlechtesten bei Weichteilmetastasen; dazwischen lagen die Therapieerfolge bei visceralen Tochtergeschwülsten. Die Diskrepanz erklärt sich zum einen aus den abweichenden Definitionen des Therapieerfolges, der in der internationalen Literatur im allgemeinen nur Voll- und Teilremissionen, in der vorliegenden Arbeit aber auch den Wachstumsstillstand mit subjektiver Besserung des Befindens bezeichnet; gerade bei ossären Metastasen wurde aber sehr häufig ein Wachstumsstillstand erzielt. Zum zweiten unterscheidet sich die Zuordnung der Patientinnen zu den einzelnen Metastasierungsformen; diese erfolgte nämlich nicht nach dem vorwiegenden Lokalisationstyp wie bei den zitierten Studien, sondern es wurden alle Patientinnen mit mehr als einer Lokalisationsform in der Gruppe "multiple Metastasen" zusammengefaßt. In diesem Kollektiv befand sich ein hoher Prozentsatz von Frauen, die neben einer Weichteilmetastasierung auch Absiedlungen in andere Organe aufwiesen. Darüber hinaus könnte das schlechte Ansprechen der Weichteilmetastasen auf die systemische Therapie auch in der

Vorbehandlung begründet sein: der weitaus größte Teil der Patientinnen hatte sich im Rahmen der Primärbehandlung einer postoperativen Bestrahlung unterzogen; gerade im Bestrahlungsbereich traten aber am häufigsten Weichteilabsiedlungen auf. Es ist vorstellbar, daß durch die Bestrahlung das Gewebe in einer Weise verändert wird, die ein Angreifen der cytostatischen Substanzen erschwert, z.B. dadurch, daß im Tumorgewebe keine ausreichend hohen Wirkspiegel erzielt werden können.

Ist unter einer ersten cytostatischen Behandlung eine Progression der Erkrankung eingetreten, sind die Erfolgsaussichten einer weiteren Chemotherapie nur mehr gering. Bei keiner Patientin wurde unter der Zweittherapie eine neue Vollremission beobachtet. Ein Teilerfolg wurde bei 39% der Patientinnen mit AC±h und nur bei 12,5% mit CMF±h als Folgebehandlung erreicht.

Auch die niedrige Ansprechrate auf die cytostatische Metastasenbehandlung bei Frauen, die eine postoperative Chemotherapie erhalten hatten, könnte auf einen geringeren Wirkungsgrad einer cytostatischen Zweitbehandlung hinweisen. Die niedrigere Erfolgsrate der Zweittherapie wird durch mehrere Untersuchungen aus der Literatur bestätigt (11, 33, 40, 52, 62, 108). In Tabelle 16 sind die Ergebnisse dieser Studien im einzelnen dargestellt. Zum Vergleich wurde das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung mit aufgeführt:

AUTOR	ANZAHL PAT.	1. THERAPIE	2. THERAPIE	ERFOLGE	VERSAGER
BRAMBILLA (11)	23	CMF	AV	35%	65%
"	15	AV	CMF	20%	80%
EAGEN (33)	20	CMFVP, CFP±V CFP+Calusterone	AV	20%	80%
"	19	CMF,CF,M,F,C	VP-16	10%	90%
FREDERIKSEN (40)	30	CMFVP	A	23%	77%
HOOGSTRATEN (52)	49	CMFVP	A	20%	80%
De LENA (62)	12	CMF	AV	25%	75%
"	13	AV	CMF	23%	77%
YAP (108)	17	FAC	MV	23%	77%
Würzburger Ergebnisse	13	CMF±h	AC±h	39%	61%
"	24	AC±h	CMF±h	12,5%	87,5%

Tab. 16: Ergebnisse verschiedener Autoren mit einer cytostatischen Zweittherapie
C = Cyclophosphamid, M = Methotrexat, F = Fluorouracil, V = Vincristin, P = Prednisolon

Keiner der in Tabelle 16 zitierten Autoren beschreibt eine neue Vollremission unter der Zweittherapie. Die Angaben über einen Teilerfolg schwanken zwischen 10% und 35%.

Es spielte für die Effektivität der Folgebehandlung mit cytostatischen Medikamenten keine Rolle, ob gegen die vorausgehende Chemotherapie eine primäre oder sekundäre Resistenz vorlag. Diese Beobachtung stimmt überein mit dem Ergebnis einer Untersuchung von HOOGSTRATEN (52).

Für die Reihenfolge der Cytostatikakombinationen zeigte sich, daß mit adriamycinhaltiger Medikation nach adriamycinfreier häufiger ein Therapieerfolg zu erzielen war als bei umgekehrter Anwendung der gleichen Kombinationen. Diese Beobachtung könnte für die gute Wirksamkeit des Adriamycin auch bei weit fortgeschrittener Erkrankung sprechen; die unterschiedliche Wirksamkeit der Zweittherapie könnte jedoch auch durch eine häufigere und stärkere Resistenzentwicklung unter adriamycinhaltigen Therapieschemata bedingt sein. Möglicherweise ist aber auch nur die hinsichtlich der Prognose der Erkrankung unterschiedliche Zusammensetzung der Kollektive für dieses Ergebnis verantwortlich. Ein schlüssiges Urteil darüber, ob die Reihenfolge der Medikation auf die Remissionsentwicklung einen Einfluß hat, ist also nicht möglich. Selbst prospektive Untersuchungen mit randomisierten Patientenkollektiven kommen zu widersprüchlichen Aussagen: so weist BRAMBILLA (11) die Überlegenheit einer Adriamycin-Vincristin-Kombination nach einem CMF-Schema gegenüber der umgekehrten Anwendungsfolge nach; De LENA (62) dagegen gibt mit den gleichen Kombinationen für beide Reihenfolgen der Applikation fast gleich häufige Teilremissionen an.

Sprachen die Patientinnen auf die Zweittherapie an, so war deren Überlebenszeit deutlich länger als die der Therapieversager. Die Reihenfolge der Medikation hatte auf die Überlebenszeit aber keinen Einfluß. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch folgende Beobachtung: Frauen, die wegen der erreichten Adriamycin-Grenzdosis von AC$\pm$h auf CMF$\pm$h bei noch anhaltendem Therapieerfolg umgesetzt wurden, sprachen zwar sehr gut auf die Folgebehandlung an, die Überlebenszeit aber war nicht besser als bei Patientinnen, die nach primärem oder sekundärem Versagen der

Ersttherapie eine zweite Cytostase erhielten.

Die weitere palliative Behandlung der Patientinnen brachte nur noch in Einzelfällen einen vorübergehenden Therapieerfolg. Dabei erwies sich die cytostatische Therapie einer rein hormonellen Behandlung in keiner Weise überlegen. Es ist deshalb sicher sinnvoll, mit Rücksicht auf die Patientinnen in weit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium der weniger nebenwirkungsreichen Hormontherapie den Vorzug zu geben.

5. SCHLUSSFOLGERUNGEN

In der Ersttherapie waren die beiden Kombinationen AC und CMF einander hinsichtlich der Therapiergebnisse praktisch gleichwertig. Berücksichtigt man die unterschiedliche Zusammensetzung der Patientenkollektive, wird die gute Wirksamkeit der adriamycinhaltigen Cytostatikakombination deutlich. Es scheint daher eine Selektion der Patientinnen vor Therapiebeginn gerechtfertigt. Frauen, bei denen ein ungünstiger Krankheitsverlauf zu erwarten ist, sollten als Ersttherapie eine adriamycinhaltige, aggressive Medikation erhalten, selbst wenn die Nebenwirkungen des Adriamycins die Patientinnen sehr stark belasten. In allen übrigen Fällen empfiehlt es sich, zunächst ein adriamycinfreies Therapieschema wie CMF zu wählen, da es über einen langen Zeitraum appliziert werden kann und mit relativ geringen Nebenwirkungen verbunden ist; das Adriamycin kann dann für spätere Krankheitsstadien aufgespart werden.

Die kombiniert hormonell-cytostatischen Therapieverfahren zeigten sich mit einer deutlich höheren Erfolgsfrequenz den rein cytostatischen Verfahren überlegen, wenn auch die Remissionsdauer und die Überlebenszeit keine Unterschiede aufwiesen. Kann eine Hormonrezeptorbestimmung durchgeführt werden, sollte man bei östrogenrezeptorpositiven Tumoren neben der Cytostatikatherapie eine hormonelle Zusatzmedikation versuchen. Bei Frauen in der Prämenopause kommt als hormonelle Zusatzbehandlung in erster Linie die Ausschaltung der Ovarialfunktion in Frage, wenngleich diese zunehmend durch die Gabe des Antiöstrogens Tamoxifen ersetzt wird. Frauen, die sich länger als 5 Jahre in der Menopause befinden, werden mit Östrogen oder ebenfalls mit dem Antiöstrogen Tamoxifen behandelt.

Auf eine zweite Chemotherapie sprachen bei vorausgehender Progression nur wenige Patientinnen an. Dennoch scheint es sinnvoll zu sein, einen zweiten Behandlungsversuch mit einer Cytostatikakombination zu unternehmen, denn die Überlebenszeit kann für erfolgreich behandelte Patientinnen gegenüber den Versagern der Zweittherapie deutlich verlängert werden.

Da sich Besserungen der Krankheit im allgemeinen in den ersten Behandlungsmonaten abzeichnen, sollte aber bei fehlendem Ansprechen die stark belastende zweite cytostatische Therapie nicht unnötig lange fortgesetzt werden. Hier und bei sekundärem Versagen der Zweittherapie sollte man mit Rücksicht auf die Patientinnen einer weniger nebenwirkungsreichen palliativen Medikation, in der Regel einer reinen Hormontherapie, den Vorzug geben.

6. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der polycytostatischen Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms mit den Kombinationen Adriamycin + Cyclophosphamid (AC) und Cyclophosphamid + Methotrexat + Fluorouracil (CMF) jeweils allein und in Kombination mit einer hormonellen Komponente (AC+h, CMF+h) verglichen. Insbesondere wurden Unterschiede in der Wirksamkeit, Faktoren, die das Therapieergebnis beeinflussen, und die Auswirkungen des Therapieergebnisses auf die Überlebenszeit untersucht. Darüber hinaus wurde auch die Frage nach der Effektivität einer cytostatischen Zweitbehandlung bearbeitet.

Grundlage der retrospektiven Untersuchung waren 114 Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik in Würzburg, die in den Jahren 1975 - 1978 wegen eines metastasierenden Mammakarzinoms einem der genannten Behandlungsverfahren unterzogen wurden.

Mit Therapieerfolgen in 57,5% unter AC und 62,9% unter CMF zeigten die beiden rein cytostatischen Kombinationen gleich gute Behandlungsresultate. Mit den kombiniert hormonell-cytostatischen Behandlungsschemata wurde die Zahl der erfolgreich behandelten Patientinnen auf 66,7% erhöht. Hinsichtlich der Responsedauer konnten über den beobachteten Zeitraum keine Unterschiede zwischen den vier Therapiemodi festgestellt werden. Ein Jahr nach Beginn der Chemotherapie überlebten von den Respondern noch 91% aus dem Kollektiv AC, 90% aus dem Kollektiv CMF, 85% aus dem Kollektiv AC+h und 100% aus dem Kollektiv CMF+h. Die Gesamtzahl der erfolgreich behandelten Patientinnen hatte mit einem Median von 36 Monaten eine deutlich höhere Lebenserwartung als die der Therapieversager mit einem Median von 9 Monaten.

Die Behandlungsergebnisse der Chemotherapie waren am besten bei Patientinnen in der Postmenopause und bei Frauen mit ossärer oder multipler Metastasierung. Die postoperative Chemotherapie verminderte die Erfolgsaussichten einer cytostatischen Behandlung im Generalisationsstadium der Erkrankung.

53 Patientinnen hatten sich einer polycytostatischen Zweittherapie unterzogen. AC±h-behandelte Patientinnen erhielten nachfolgend CMF±h und umgekehrt.

Diese Zweittherapie war weit weniger erfolgreich als die Ersttherapie. Es wurde keine neue Vollremission erzielt. Bei 25% der primär und 15% der sekundär chemotherapieresistenten Patientinnen der Ersttherapie konnte das Tumorwachstum mit der cytostatischen Folgebehandlung günstig beeinflußt werden. Mit AC±h-Medikation nach CMF±h als Ersttherapie ließ sich bei 39% der Frauen ein Therapieerfolg von durchschnittich 9-monatiger Dauer erzielen. Mit CMF±h nach AC±h war bei 12,5% das Tumorwachstum für 8 und 15 Monate stationär. Bei 85% der Frauen, die auf eine CMF±h-Erhaltungstherapie bei noch bestehendem Therapieerfolg unter AC±h umgesetzt wurden, konnte der Remissionsgrad um durchschnittlich weitere 15 Monate erhalten werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit erfolgreich behandelter Patientinnen war in allen Kollektiven der Zweittherapie deutlich länger als die der Therapieversager. Patientinnen, die bei bestehender Remission von AC±h auf CMf±h umgesetzt wurden, hatten keine höhere Lebenserwartung als die Frauen, die bei Progression auf die Folgetherapie umgestellt wurden.

Ist der Krankheitsprozeß sehr weit fortgeschritten, ist die cytostatische Behandlung der rein hormonellen Therapie nicht überlegen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1 AHMANN,D.L. et al. — Repeated adjuvant chemotherapy with Phenylalanine Mustard or 5-Fluorouracil, Cyclophosphamide, and Prednisone with or without radiation, after mastectomy for breast cancer. The Lancet, 29 (1978), S.893-896.

2 ALLEGRA,J.C.; LIPPMANN, M.E. — Estrogen receptor determination predicts response to Tamoxifen therapy. in: HENNINGSEN,B.; LINDER,F.; STEICHELE,C., (Hg.), Recent Res. Cancer Res., 71 (1980), S.16-19.

3 BEATSON,G.T. — On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestion for a mew method of treatment with illustrative cases. The Lancet, 2 (1896), S.104 ff. und S.162 ff.

4 BLUMENSCHEIN,R.; CARDENAS,J.O.; FREIREICH,E.J.; GOTTLIEB,J.A. — FAC chemotherapy for breast cancer. Proc.Amer.Ass.Cancer Res., 14 (1973), S.193, Abstr.839.

5 BONNADONNA,G. et al. — Controlled study with multiple drug combination in advanced breast cancer. Proc.Amer.Ass.Cancer Res., 15 (1974), S.176, Abstr.768.

6 BONNADONNA,G. et al. — Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. New Engl.J.Med., 294 (1976), S.405-410.

7 BONNADONNA,G. et al. — The CMF program for operable breast cancer with positive axillary nodes. Cancer, 39 (1977), S.2904-2915.

8 BONNADONNA,G.; VALAGUSSA,P. — Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. New Engl.J.Med., 304 (1981), S.10-15.

9 BRACHETTI,A.K.J.; LIMBURG,H. — Adjuvante Chemotherapie in der Primärbehandlung des Mammakarzinoms. Überlegungen zum Wachstumsverhalten des Mammakarzinoms und der Versuch eines neuen Therapiekonzepts. Geburtsh. u. Frauenheilk., 37 (1977), S.109-114.

10 BRAMBILLA,C.; VALAGUSSA, P.; BONNADONNA,G.
Sequential combination chemotherapy in advanced breast cancer. Cancer Chemother.Pharmacol., 1 (1978), S.35-39.

11 BRAMBILLA,C.; De LENA,M.; ROSSI,A.; VALAGUSSA,P.; BONNADONNA,G.
Response and survival in advanced breast cancer after two non-cross-resistant combinations. Brit.Med.J., 1 (1976), S.801-804.

12 BRUNNER,K.W. et al.
A controlled study in the use of combined drug therapy for metastatic breast cancer. Cancer, 36 (1975), S.1208-1219.

13 BRUNNER,K.W.; NAGEL,G.A. (Hg.)
Internistische Krebstherapie. Berlin, Heidelberg, New York, (1976).

14 BRUNNER,K.W.
Neuere Aspekte der internistischen Therapie des Mammakarzinoms. in: FETZER, FÜLLENBACH, GABEL (Hg.), Adriamycin Bd.2, Solide Tumoren - Neue Möglichkeiten der Chemotherapie. Freiburg (1978), S.97-109.

15 BRUNNER,K.W.
Stand der Hormon- und Chemotherapie beim Mammakarzinom. Schweiz.Med.Wochenschr., 108 (1978), S.1338-1350.

16 BRUNNER,K.W. et al.
Combined chemo- and hormonal therapy in advanced breast cancer. Cancer, 39 (1977), S.2923-2933.

17 BULL,J.M. et al.
A randomized comparative trial of Adriamycin versus Methotrexate in combination drug therapy. Cancer, 41 (1978), S.1649-1657.

18 CAFFIER,H.
Die Bedeutung des Nachweises von Sexualsteroidhormonrezeptoren für die Hormontherapie des Mammakarzinoms. Berichte der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg, Neue Folge 86 (1978).

19 CAFFIER,H.
Brustkrebs-Entstehung: ein multifaktorielles Geschehen. Med.Klin., 75 (1980), S.713-720.

20 CAFFIER,H.
Klinische Relevanz der Rezeptorenanalyse bei Mammakarzinomen. in: Bücherei des Frauenarztes, Stuttgart, im Druck

21 CANELLOS,G.P. et al. Combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. Prospective comparison of multiple drug therapy with L-Phenylalanine Mustard. Cancer, 38 (1976), S.1882-1886.

22 CARBONE,P.P. er al. Chemotherapy of disseminated breast cancer. Current status and prospects. Cancer, 39 (1977), S.2916-2922.

23 CARDENAS,J.O. et al. Sequential combination chemoimmunotherapy for advanced metastatic breast carcinoma. Proc.Amer.Ass.Cancer Res.&Am.Soc. Clin.Oncol., 16 (1975), S.231, Abstr.1041.

24 CARTER,S.K. Single and combination nonhormonal chemotherapy in breast cancer. Cancer, 30 (1972), S.1543-1555.

25 CAVALLI,F. und and. Gleichzeitige Hormon- und Chemotherapie, verglichen mit Hormontherapie, gefolgt von Chemotherapie, bei der Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms. Schweiz.Med.Wochenschr., 108 (1978), S.1964-1966.

26 CLARYSSE,A.; KENIS,Y.; MATHÉ,G. Cancer chemotherapy. Recent Res. Cancer Res., 53 (1976).

27 COOPER,R.G. et al. Combination chemotherapy in hormone resistant breast cancer. Proc.Amer.Ass.Cancer Res., 10 (1969), S.15, Abstr.57.

28 CREECH,R. et al. An effective lowdose 3 drug treatment regimen for metastatic breast cancer. Proc.Amer.Ass. Cancer Res., 15 (1974), S.179, Abstr.783.

29 CUTLER,S.J. er al. Classification of patients with disseminated cancer of the breast. Cancer, 24 (1969), S.861-869.

30 CUTLER,S.J. et al. An evaluation of ovarian status as a prognostic factor in disseminated cancer of the breast. Cancer, 26 (1970), S.938-943.

31 DIETZ,R.; TKOCZ,H.J. Über den Zeitpunkt der zytostatischen Behandlung nach operiertem und bestrahltem Mammakarzinom. Strahlentherapie, 155 (1979), S.160-162.

32 EAGAN,R.T. et al.
Controlled evaluation of the combination of Adriamycin, Vincristine, and Methotrexate in patients with disseminated breast cancer.
Cancer Chemother.Rep. Part 3, 6 (1975), S.339-342.

33 EAGAN,R.T. et al.
Evaluation of VP-16 and the combination of Adriamycin and Vincristine in advanced breast cancer.
Oncology, 33 (1976), S.146-148.

34 EDELSTYN,G.A. et al.
Short-course cyclical chemotherapy in advanced breast cancer (letter).
The Lancet, 1 (1977), S.592.

35 ENGELSMAN,E. et al.
Oestrogen receptor in human breast cancer tissue and response to endocrine therapy.
Brit.Med.J., 2 (1973), S.750-752.

36 FIRUSIAN,N. et al.
Results of Tamoxifen therapy in patients with breast cancer.
in: HENNINGSON,B. et al. (Hg.), Recent Res. Cancer Res., 71 (1980), S.142-145.

37 FISHER,B. et al.
L-Phenylalanine Mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer.
New Engl.J.Med., 292 (1975), S.117-122.

38 FISHER,B. et al.
Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis.
Cancer, 24 (1969), S.1071-1080.

39 FISHER,B. et al.
The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology-An overview of findings.
Cancer, 46 (1980), S.1009-1025.

40 FREDERIKSEN,P.L. et al.
Activity of Adriamycin in metastatic breast cancer resistant to a combination regimen with Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil, Vincristine, and Prednisone.
Cancer Treat.Rep., 62 (1978), S.449-450.

41 GALLMEIER,W.M. und and.
Die Chemotherapie des metastasierenden Mammakarzinoms.
Dtsch.Med.Wochschr., 100 (1975), S.35-41.

42 GREENSPAN,E.M. — Combination of cytotoxic chemotherapy in advanced disseminated breast carcinoma. J.Mt.Sinai Hosp., 33 (1966), S.1-27.

43 GUTTERMANN,J.U. et al. — Chemoimmunotherapy af advanced breast cancer: prolongation of remission and survival with BCG. Brit.Med.J., 2 (1976), S.1222-1225.

44 HARTENSTEIN,R.; EHRHART,H. — Die Chemotherapie des inoperablen Mammakarzinoms. in: SCHMÄHL,D. (Hg.), Behandlung und Nachbehandlung des Mammacarcinoms, (1978), S.164-173.

45 HASKELL,Ch.M. — Systemic therapy for metastatic breast cancer. Ann.Int.Med., 86 (1977), S.68-80.

46 HEILMANN,H.-P.; BÜNEMANN,H. — Kombination von Bestrahlung und Chemotherapie bei der postoperativen Bestrahlung des Mammakarzinoms. in: SCHMÄHL,D. (Hg.), Behandlung und Nachbehandlung des Mammacarcinoms, (1978), S.85-91.

47 HEILMEYER,L. — Der gegenwärtige Stand der Chemotherapie der Neoplasien. Med.Klin., 60 (1965), S.649-656.

48 HENDERSON,I.C.; CANELLOS,G.P. — Cancer of the breast - the past decade. New Engl.J.Med., 302 (1980), S.17-30 und S.78-90.

49 HENNINGSEN,B. — Anti-Oestrogens: An alternative to ablative endocrine therapy. in: HENNINGSEN,B. et al. (Hg.), Recent Res. Cancer Res., 71 (1980), S.122-123.

50 HÖFFKEN,K. und and. — Adriamycin, Cyclophosphamid und Fluorouracil in der Therapie des metastasierenden Mammacarcinoms. Onkologie, 86 (1976), S.135-145.

51 HONORÉ,H. — Breast cancer in young women. Brit.Med.J., 1 (1979), S.1563.

52 HOOGSTRATEN,B. et al. — Combination chemotherapy and Adriamycin in patients with advanced breast cancer. Cancer, 38 (1976), S.13-20.

53 JONAT,W.; MAASS,H. Some comments on the necessity of receptor determination in human breast cancer. Cancer Res., 38 (1978), S.4305-4306.

54 JONES,S.E. et al. Combination chemotherapy with Adriamycin and Cyclophosphamide for advanced breast cancer. Cancer, 36 (1975), S.90-97.

55 JUNGI,W.F.; SENN,H.J. Prognoseverbesserung durch adjuvante postoperative Chemotherapie des operierten Mammakarzinoms. in: SCHMÄHL,D. (Hg.), Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms, (1978), S.155-163.

56 KAPLAN u. MEIER Nonparametric estimation from incomplete observation. J.Am.Stat.Assoc., 53 (1958), S.457-481.

57 KAUFMANN,S.; GOLDSTEIN,M. Combination chemotherapy in disseminated carcinoma of the breast. Surg.Gynec.Obstet.,137 (1973), S.83-86.

58 KENNEALEY,G.T. et al. Combination chemotherapy for advanced breast cancer: two regimens containing Adriamycin. Cancer, 42, (1978), S.27-33.

59 KIANG,D.T. et al. Estrogen receptors and responses to chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer. New Engl.J.Med., 299 (1978), S.1330-1334.

60 KOLB,R. et al. Results with Tamoxifen in advanced mammary carcinoma. in: HENNINGSEN,B. et al. (Hg.), Recent Res. Cancer Res., 71 (1980), S.146-148.

61 LECLERCQUE,G. et al. Oestrogen receptors in breast cancer: a changing concept. Brit.Med.J., 1 (1975), S.185-189.

62 De LENA,M. et al. Adriamycin plus Vincristin compared to and combined with Cyclophosphamide, Methotrexate and 5-Fluorouracil for advanced breast cancer. Cancer, 35 (1975), S.1108-1115.

63 LIMBURG,H.; BRACHETTI,A. Zur adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms (vorläufige Mitteilung über ein neues Therapiemodell). in: SCHMÄHL,D. (Hg.), Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms, (1978), S.150-153.

64 LIPPMANN,M.E.; ALLEGRA,J.C.
Lack of Estrogen receptor associated with an increased response rate to cytotoxic chemotherapy in metastatic breast cancer.
in: HENNINGSEN,B. et al. (Hg.), Recent Res. Cancer Res., 71 (1980), S.155-161.

65 LLOYD,R.E. et al.
Comparative trial of low-dose Adriamycin plus Cyclophosphamide with or without additive hormonal therapy in advanced breast cancer.
Cancer, 43 (1979), S.60-65.

66 LLOYD,R.E. et al.
Phase II trial of Adriamycin and Cyclophosphamide: A Southwest Oncology Group pilot study.
Proc.Amer.Ass.Cancer Res.&Amer. Soc.Clin.Oncol., 16 (1975), S.265, Abstr.1179.

67 LOKICH,J.J. et al.
Adriamycin plus alkylating agents in the treatment of metastatic breast cancer.
Cancer, 40 (1977), S.2801-2805.

68 MAASS,H.; TRAMS,G. NOWAKOWSKI,H.
Östrogenreceptoren in Mammacarcinomen und endokrine Therapie.
Strahlentherapie, 147 (1974), S.381-387.

69 MAASS,H.; JONAT,W.
Steroidrezeptoren in Mammakarzinomen.
Geburtshilfe u.Frauenheilk., 39 (1979), S.761-764.

70 MAASS,H.; JONAT,W.
Hormonrezeptoren und Mammakarzinom.
Dtsch.Med.Wschr., 104 (1979), S.893-894.

71 MAILLOT,K.v.
Fortgeschrittenes Mammakarzinom, Hormontherapie und Steroid-Rezeptoranalyse.
Geburtsh.u.Frauenheilk., 39 (1979), S.177-186.

72 MEYER,J.S. et al.
Low incidence of estrogen receptor in breast carcinomas with rapid rates of cellular replication.
Cancer, 40 (1977), S.2290-2298.

73 MINOW,R.A. et al.
Adriamycin cardiamyopathy - risk factors.
Cancer, 39 (1977), S.1397-1402.

74 MOSESON,D.L. et al. The use of antiestrogens Tamoxifen and Nafodixine in the treatment of human breast cancer in correlation with estrogen receptor values.
Cancer, 41 (1978), S.797-800.

75 MUSS,H.B. et al. Combination chemotherapy in advanced breast cancer: A randomized trial comparing a three- vs. a five-drug program.
Arch.Inter.Med., 137 (1977), S.1711-1714.

76 NAGEL,G.A. Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms.
in: FETZER, FÜLLENBACH, GABEL (Hg.), Adriamycin Bd.2, Solide Tumoren - Neue Möglichkeiten der Chemotherapie.
Freiburg (1978), S.161-187.

77 NEMOTO,T. et al. Combination chemotherapy for metastatic breast cancer.
Cancer, 41 (1978), S.2073-2077.

78 NOWAKOWSKI,H. Der gegenwärtige Stand der endokrinen Therapie in der Palliativbehandlung des metastasierenden Mammacarcinoms der Frau.
Der Chirurg, 39 (1968), S.259-263.

79 NÜVEMANN,M. et al. Erfahrungen mit der medikamentösen Behandlung von Spätstadien beim metastasierenden Mammakarzinom.
Med.Klin., 71 (1976), S.1676-1683.

80 PERSIJN,J.P. et al. Oestrogen and androgen receptors in breast cancer and response to endocrine therapy.
Brit.Med.J., 4 (1975), S.503.

81 PRIESTMAN,T. et al. Comparative trial of endocrine versus cytotoxic treatment in advanced breast cancer.
Brit.Med.J., 1 (1977), S.1248-1250.

82 RAINEY,J.M. et al. Combination chemotherapy for advanced breast cancer utilizing Vincristine, Adriamycin, and Cyclophosphamide (VAC).
Cancer, 43 (1979), S.66-71.

83 REDDING,W.H. et al. Age and prognosis in breast cancer.
Brit.Med.J., 1 (1979), S.1465.

84 ROSE,C. et al. Therapeutic effect of Tamoxifen to estrogen receptor level.
in: HENNINGSEN,B. et al. (Hg.), Recent Res. Cancer Res., 71 (1980), S.134-141.

85 ROSENCWEIG,M.; HEUSON,J.-C. Breast cancer: Prognostic factors and clinical evaluation.
in: STAQUET,M.J. (Hg.), Cancer therapy: Prognostic factors and criteria of response, (1975), S.139-183.

86 ROTTE,K.; CAFFIER,H. Hormon- und Chemotherapie des Mammakarzinoms.
Med.Klin., 72 (1977), S.1263-1269.

87 RUBENS,R.D. et al. Combined cytotoxic and progestogen therapy for advanced breast cancer.
Cancer, 42 (1978), S.1680-1686.

88 RUSSEL,J.A. et al. Combination chemotherapy of metastatic breast cancer with Vincristine, Adriamycin and Prednisolone.
Cancer, 41 (1978), S.396-399.

89 RUSSEL,J.A. et al. Response of metastatic breast cancer to combination chemotherapy according to site.
Brit.Med.J., 2 (1977), S.1390-1391.

90 SALMON,S.E.; JONES,S.E. Chemotherapy of advanced breast cancer with a combination of Adriamycin and Cyclophosphamide.
Proc.Amer.Ass.Cancer Res., 15 (1974), Abstr.359

91 SALMON,S.E.; JONES,S.E. Studies of the combination of Adriamycin and Cyclophosphamide (alone or with other agents) for the treatment of breast cancer.
Oncology, 36 (1979), S.40-47.

92 SAMAL,B. et al. Estrogen receptors and response of breast cancer to chemotherapy.
New Engl.J.Med., 299 (1978), S.604.

93 SCHABEL,F.M. Concepts for systemic treatment of micrometastases.
Cancer, 35 (1975), S.15-24.

94 SCHMÄHL,D. (Hg.) Behandlung und Nachbehandlung des Mammacarcinoms, (1978).

95 SCHMIDT-MATTHIESEN,H. Zytostatische Behandlung des Mammakarzinoms.
Therapiewoche, 29 (1979), S.385-392.

96 SCHULZ,K.D.; WEYMAR,P.; REUSCH,K. Neue Möglichkeiten der Chemotherapie - Die Behandlung des Mammakarzinoms.
in: Round-Table Gespräch: Solide Tumoren. Neue Möglichkeiten der Chemotherapie.
Freiburg (1979), S.7-34.

97 SCHULZ,K.D.; WEYMAR,P. Neuere Aspekte der endokrinen Behandlung beim Mammakarzinom. Therapiewoche, 29 (1979), S.395-408.

98 SCOTT,R.B. Cancer chemotherapy - The first twenty-five years. Brit.Med.J., 4 (1970), S.259-265.

99 SEEBER,S.; SCHMIDT,C.G. Was ist gesichert in der Chemotherapie solider Tumoren? Internist, 18 (1977), S.631-641.

100 STOLL,B.A. Clinical experience with Tamoxifen in advanced breast cancer. in: HENNINGSEN,B. et al. (Hg.), Recent Res.Cancer Res., 71 (1980), S.207-211.

101 SWENERTON,K.D. et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. Cancer Res., 39 (1979), S.1552-1562.

102 TRANUM,B. et al. Adriamycin in combination for the treatment of breast cancer: A Southwest Oncology Group study. Cancer, 41 (1978), S.2078-2083.

103 VALAGUSSA,P.; BONNADONNA, G.; VERONESI,U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Cancer, 41 (1978), S.1170.

104 WARD,H.W.C. Anti-oestrogen therapy for breast cancer: a trial of Tamoxifen at two dose levels. Brit.Med.J., 1 (1973), S.13-14.

105 WEBSTER,D.J.T.; BROWN,D.G.; MINTON,J.P. Estrogen receptors and response of breast cancer to chemotherapy. New Engl.J.Med., 299 (1978), S.604.

106 WILLIS,K.J. et al. Recurrent breast cancer treated with the antioestrogen Tamoxifen: correlation between hormonal changes and clinical course. Brit.Med.J., 1 (1977), S.425-428.

107 WILMS,K. Chemotherapie des Mammakarzinoms. in: FETZER, FÜLLENBACH, GABEL (Hg.), Adriamycin Bd.2, Solide Tumoren - Neue Möglichkeiten der Chemotherapie. Freiburg (1978), S.137-147.

108 YAP,H.Y. et al. Combination chemotherapy with Vincristine and Methotrexate for advanced refractory breast cancer. Cancer, 44 (1979), S.32-34.

Herrn Privatdozent Dr. H. Caffier danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung während der Abfassung der Dissertation.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. K.H. Wulf für die Übernahme des Korreferates.

L E B E N S L A U F

Name:	KRAPP	
Vorname:	Ursula	
Geburtsname:	Schupfner	
Geburtsdatum:	30.08.1956	
Geburtsort:	Bamberg	
Eltern:	Vater:	Alois Schupfner, Lehrer
	Mutter:	Kunigunda Schupfner, geb. Neundorfer, Lehrerin
Eheschließung:	18.08.1979	
	Ehemann:	Alois Krapp, Studienrat

Schulische Laufbahn:	1962-1966	Besuch der Volksschule in Frensdorf/Kreis Bamberg
	1966-1975	Besuch des Kaiser-Heinrich-Gymnasiums in Bamberg
	1975	Abitur

Studium:	WS 1975- SS 1982	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg
	1982	Ärztliche Prüfung

Ursula Krapp

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80